MEDICINA INTERNĂ

VOL. II

BOLILE cardiovasculare metabolice

Sub redacția prof. dr. L. GHERASIM



EDITURA MEDICALĂ
București, 2000

COLECTIVUL DE AUTORI

1. Prof. dr. **APETREI EDUARD** – Clinica de Cardiologie Spitalul Fundeni UMF Bucureşti
2. Dr. **BĂLĂNESCU ŞERBAN** – Asistent universitar, Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti
3. Conf. dr. **BOGDAN MIRON** – Clinica de Pneumoftiziologie, Spitalul Filaret, UMF Bucureşti
4. Prof. dr. **BRUCKNER I. ION** – Clinica Medicală, Spitalul Colțea UMF Bucureşti
5. Prof. dr. **CÂMPEANU ALEXANDRU** – Clinica Medicală, Spitalul Caritas UMF Bucureşti
6. Prof. dr. **CARP COSTIN** – Institutul de Cardiologie „C. I. Iliescu“ Spitalul Fundeni Bucureşti
7. Conf. dr. **CHEȚA DAN** – Clinica de Boli de Nutriție şi Metabolism, Spit. „Dr. I. Cantacuzino“ UMF Bucureşti
8. Conf. dr. **CINTEZĂ MIRCEA** – Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti
9. Dr. **DIMULESCU DOINA** – Şef lucrări, Clinica Medicală III, Spitalul Universitar Bucureşti UMF Bucureşti
10. Conf. dr. **DOROBANȚU MARIA** – Clinica Medicală III Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti
11. Prof. dr. **GHERASIM LEONIDA** – Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti
12. Prof. dr. **IOAN ALEXANDRU** – Clinica Medicală, Spitalul „SF. Pantelimon“ UMF Bucureşti

13. Dr. **PÂRĂU ŞERBAN GABRIELA** – Şef lucrări, Clinica Medicală, Spitalul „Caritas“ UMF Bucureşti

14. Conf. **IONESCU-TÎRGOVIŞTE CONSTANTIN** – Clinica de Boli de Nutriţie şi metabolism Spitalul „Dr. I. Cantacuzino“ UMF Bucureşti

15. Dr. **IOSIFESCU DAN** – Asistent universitar, Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti

16. Dr. **PÂRVU VALENTIN** – Medic primar, Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Bucureşti

17. Prof. dr. **PARASCHIV ADRIAN** – Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Pantelimon“ UMF Bucureşti

18. Dr. **PROTOPOPESCU TUDOR** – Asistent universitar, Clinica Medicală „Sf. Pantelimon“ UMF Bucureşti

19. Dr. **VINEREANU DRAGOŞ** – Asistent universitar, Clinica Medicală III, Spitalul Univ. Buc. UMF Bucureşti

20. Dr. **VLĂDĂREANU ANA-MARIA** – Asistent universitar, Clinica de Hematologie Spitalul Colţea, UMF Bucureşti

CUPRINS

Partea I

BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR

Partea a II-a

BOLILE METABOLICE

PARTEA I

Bolile cardiovasculare

CAPITOLUL I

TULBURĂRI DE RITM ŞI CONDUCERE

ASPECTE GENERALE

Prof. dr. AL. IOAN

Activitatea cardiacă normală constă dintr-o secvenţă regulată de cicluri cu o frecvenţă, la adultul în repaos şi în stare de veghe, între 60–100 pe minut.

Ciclul cardiac începe prin autoexcitaţia celulelor din pacemakerul fiziologic, nodul sinusal. Stimulul se propagă succesiv prin musculatura atrială dreaptă şi stângă, suferă o întîrziere în transmitere în nodul atrioventricular, (AV) ca apoi, prin sistemul His-Purkinje, să producă depolarizarea concomitentă a celor doi ventriculi. În final, fiecare stimul sinusal activează miocardul în întregime şi o singură dată. Depolarizării îi urmează repolarizarea. Fenomenele electrice preced şi declanşează secvenţa celor mecanice. *Orice tulburare în secvenţa* ciclurilor – ca frecvenţă sau regularitate – şi în desfăşurarea fiecărui ciclu în parte, prin apariţia de stimuli ectopici eficienţi sau/şi încetinirea, oprirea sau desincronizarea conducerii, la diverse nivele, constituie o tulburare de ritm sau de conducere, termen aproape similar celui de aritmie sau disritmie.

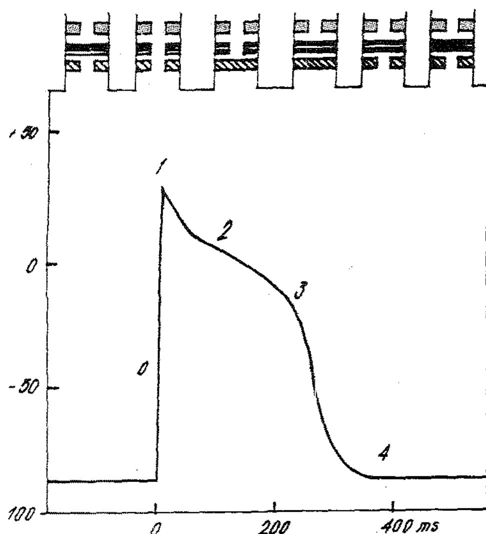


Fig. 1. – Reprezentare schematică a potențialului de acțiune (PA). PA a unei celule miocardice lente și a kineticii canalelor rapide de Na[+] (după Scholtysk și Quast, 1987, modificat).
Activarea celulei determină deschiderea porții *m* (poarta *h* se închide mai lent). Un timp scurt ambele porți sunt deschise și Na[+] intră în celulă determinând faza 0 a PA. Canalele au trei stări posibile: deschise, activate și activabile.

BAZELE FIZIOLOGICE ALE ARITMOGENEZEI

POTENȚIALUL DE REPAUS ȘI DE ACȚIUNE AL CELULELOR MIOCARDICE

Dacă se înregistrează, cu ajutorul unui microelectrod-pipetă introdus într-o celulă miocardică, și a unui electrod extracelular de referință, diferența de potențial electric, se obține potențialul de membrană al celulei. Când aceasta este în repaus, diferența este de aproximativ –90 mV, exteriorul membranei celulare fiind relativ pozitiv în raport cu interiorul. Acesta este potențialul de repaus (PR).

Un stimul supraliminar parvenit la celulă declanșează depolarizarea – o negativare relativă a exteriorului celulei în raport cu interiorul – urmată de procesul invers al repolarizării. Ansamblul îmbracă forma potențialului de acțiune (PA) care are următoarele faze:

Depolarizarea bruscă a celulei constituie faza 0, după care urmează o scurtă repolarizare ce realizează un vârf (*overshoot*) constituind faza 1. Urmează un platou prelungit, faza a 2-a și, după el, repolarizarea, faza a 3-a, care readuce curba la nivelul potențialului de repaus, ce corespunde fazei a 4-a. Rata de creștere și amplitudinea PA constituie stimulul pentru depolarizarea celulelor alăturate.

Celula pacemaker are în plus o depolarizare lentă, spontană în faza a 4-a. Când datorită acesteia potențialul celulei atinge potențialul-prag, se produce depolarizarea ei spontană.

Celulele cardiace se pot împărți în două mari categorii: celule cu răspuns rapid și celule cu răspuns lent.

Primele sunt cele ale miocardului contractil atrial și ventricular. Celulele Purkinje au de asemenea răspuns rapid, dar au și depolarizarea spontană de

faza a 4-a. PA al celulelor rapide este cel descris mai sus: amplitudine mare (de la –80 la –90 mV), viteză mare de creştere în faza 0 (200–1 000 V/sec.) şi viteză de conducere rapidă (0,3–3 m/sec.).

Celulele cu răspuns lent sunt cele ale nodului sinusal şi al nodului AV: amplitudinea PA este mică (de la –40 la –70 mV); viteza de creştere în faza 0 redusă (1–10 V/sec.) şi conducerea lentă (0,01–0,10 m/sec.).

BAZELE MOLECULARE ALE SCHIMBURILOR IONICE PRIN MEMBRANĂ

Modificările electrice ce determină potenţialul de acţiune (PA) şi de repaus sunt determinate predominant de canale ionice prin care ionii pătrund în celulă sau o părăsesc[1]. Circulaţia ionilor se face pasiv în sensul gradientului electrochimic[2].

Canalele funcţionează într-o anume secvenţă (*gating kinetic*). Cele mai importante *canale* sunt *voltaj-dependente* fiind deschise de stimulul activator sau de propriul grad de polarizare al celulei. *Canalele activate de liganzi* (mediatori, medicamente) au un rol modulator.

Influxul de cationi prin membrană creşte sarcina pozitivă intracelulară (depolarizare), iar efluxul lor scade această sarcină (repolarizare). Anionul Cl^- se comportă invers.

TABELUL I

Transferul ionilor şi efectul lor asupra potenţialului de membrană

Ion	*Sarcină*	*Direcţie flux*	*Curent generat*	*Efect pe potenţialul de membrană*
Ca^{2+}	++	spre interior	spre interior	depolarizare
Na^+	+	spre interior	spre interior	depolarizare
K^+	+	spre exterior	spre exterior	repolarizare

Repolarizarea este determinată predominant de efluxul de K^+ prin celulă.

Din fenomenele enumerate rezultă că în timpul PA celula se îmbogăţeşte în Na^+ şi Ca^{2+} şi sărăceşte în K^+.

Aceste modificări sunt compensate prin sisteme de transport activ al ionilor (pompe, cărăuşi) dintre care cele mai importante sunt pompa de Na/K şi schimbătorul de Na^+/Ca.

Celulele cu kinetică lentă, din nodul sinusal şi nodul AV, nu au canale rapide de Na^+, la nivelul lor depolarizarea producându-se prin canale lente de Ca^{2+}. Platoul şi repolarizarea sunt determinate însă de fenomene analoage celor din celulele rapide.

---

[1] Canalele sunt glicoproteine mari inserate în dublul strat lipidic al membranei. Ele funcţionează ca un sistem de ecluze. În fig. 1 este schematizată kinetica canalelor rapide de sodiu considerate prototip.

[2] Fără consum de energie.

Toate celulele pacemaker au un curent caracteristic If de influx, vehiculat de Na^+ printr-un canal cationic, relativ nespecific, şi care este activat de depolarizarea celulei. El contribuie la depolarizarea diastolică spontană dar este relativ puţin important cantitativ, această depolarizare fiind determinată în principal de suprimarea ieşirii K^+ din celulă prin IK şi de influxul de Ca^{2+} prin I_{Ca-T}.

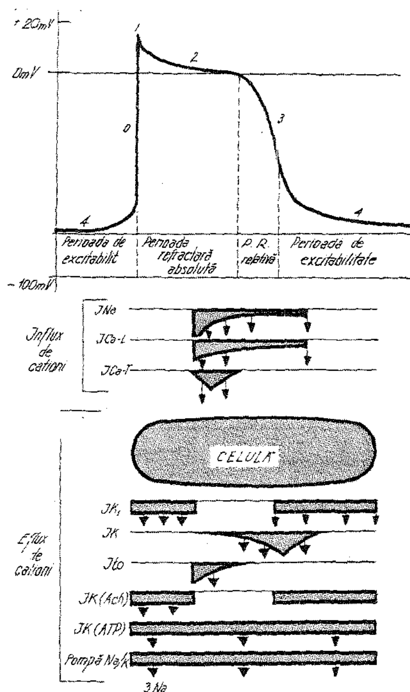


Fig. 2. – Potenţialul de acţiune şi de repaus a unei celule rapide şi kinetica principalelor canale ionice.

Deasupra celulei sunt schematizate canale depolarizante prin care cationii Na^+ şi Ca^{++} intră în celulă.

Dedesubtul ei sunt figurate canalele repolarizante de K^+ prin care K^+ iese din celulă şi pompa de Na^+ -K^+. Canalele de Cl nu apar în figură.

Depolarizarea începe prin deschiderea bruscă a canalelor de Na^+ voltaj-dependente, când membrana a fost depolarizată la –60 mV (potenţialul-prag) de un stimul exterior, care este potenţialul de acţiune al unei celule adiacente.

În faza 0 canalele rapide de Na^+ sunt deschise pentru un interval foarte scurt şi Na^+ intră în celule producându-se depolarizarea rapidă.

Mica repolarizare din faza 1, care duce la scăderea potenţialului de acţiune la nivelul platoului, este determinată de un eflux de K^+ prin curentul I_{to}.

Platoul însuşi (faza a 2-a) se realizează prin influxul lent de Ca^{2+} (mai puţin de Na^+) în celulă prin canalele lente, activate de la –30 mV, concomitent cu suprimarea ieşirii K^+ prin canalele I_{K1}.

Repolarizarea din faza a 3-a se datoreşte în principal ieşirii K^+ din celule prin alte canale de potasiu (IK), care se deschid lent în stadiul depolarizat, concomitent cu scăderea influxului de Na^+ şi Ca^{++}.

Potenţialul negativ de repaus (faza a 4-a) este apropiat de potenţialul de potasiu, fiind menţinut de efluxul acestui ion prin I_{K1} în sensul gradientului electrochimic.

Pompa de Na/K compensează pierderea de K^+ şi excesul de Na^+ şi Ca^{2+} intracelular realizate de fluxul prin canalele ionice în timpul PA.

PROPAGAREA EXCITAŢIEI ÎN MIOCARD: DROMOTROPISMUL ŞI MODIFICĂRILE SALE

Potenţialul de acţiune al celulelor miocardice din amonte este stimulul fiziologic care determină depolarizarea de fază 0 (excitaţia) celulelor din aval. Astfel, stimulul autogenerat, în câteva celule pacemaker din nodulul sinusal, determină în final depolarizarea miocardului în întregime.

Propagarea excitației este un fenomen complex în realizarea căruia intervin:

1) Caracteristicile potențialului de acțiune al celulelor din amonte.

3) Excitabilitatea celulelor din aval.

3) Caracterele anatomo-fiziologice ale joncțiunilor intercelulare.

1) *Viteza de conducere* este proporțională cu viteza depolarizării în celula supraiacentă, exprimată prin panta și amplitudinea fazei 0. Între celulele rapide propagarea stimulului se face deci în mod normal cu viteză mare.

Dacă un grup de celule nu se repolarizează complet – rămânând deci parțial depolarizate în diastolă – printr-un fenomen patologic, de pilnă ischemie, viteza lor de depolarizare se reduce și deci viteza de conducere scade, eventual până la zero (bloc).

De asemenea dacă unele celule dobândesc potențial de pacemaker sau cel existent se exacerbează, aceasta face ca potențialul lor de fază 0 să nu mai fie suficient de amplu și de rapid spre a determina propagarea normală a excitației anterograd.

În sfârșit, dacă unda de depolarizare ce vine dinspre celulele din amonte se fragmentează, se poate ca suma stimulilor concomitenți să rămână sub potențialul prag al celulelor distale, cu aceleași consecințe ca în situațiile precedente.

Evident, dacă celulele miocardice implicate în conducere sunt de tip rapid, depolarizarea realizându-se prin canalele de Na^+, viteza de propagare a stimulului va fi mare; dacă celulele sunt de tip lent, depolarizarea lor rezultând în influxul de Ca^{2+}, și viteza de conducere va fi lentă. Aceasta se vădește de exemplu în joncțiunea AV.

2) Al doilea element care intervine în dromotropism este *excitabilitatea celulelor din aval*. Dacă acestea sunt în perioada refractară absolută, propagarea stimulului este oprită; dacă celulele se află în perioada refractară relativă, numai un stimul supraliminar poate realiza o depolarizare și aceasta de amplitudine și cu viteză a pantei mică, ceea ce face ca propagarea excitației să se facă mai încet și pe distanțe mai mici sau stimulul să nu fie deloc propagat.

O noțiune practic și mai importantă este cea de *perioadă refractară funcțională* ce corespunde celui mai scurt interval între două impulsuri la care cel de al 2-lea poate încă străbate etajul corespunzător al sistemului de conducere (atriu, joncțiune AV etc.) și să producă o depolarizare distal de acesta, deci să producă un stimul propagat.

Oprirea propagării unui stimul se poate face prin însăși perioada refractară normală, ca de exemplu în fluterul atrial 2/1 sau al extrasistolelor atriale blocate.

Același mecanism intervine în disociația prin interferență când în joncțiunea AV se întâlnesc doi stimuli, unul anterograd și unul retrograd.

Evident, creșterea patologică a perioadei refractare poate determina oprirea sau încetinirea propagării excitației, ceea ce corespunde definiției clasice, desigur prea limitative, a blocului.

3) *Cel de-al 3-lea* element implicat este constituit de *structurile și proprietățile fiziologice ale joncțiunilor intercelulare (gap jonctions).*

Propagarea impulsului în miocard este anizotropică, ceea ce înseamnă că se produce cu viteză mai mare într-o direcție și anume paralel cu orientarea fibrelor.

Aceasta se datorează existenței unui număr mai mare de conexiuni intercelulare termino-terminale decât latero-laterale.

Anizotropia afectează nu numai viteza de conducere ci şi „factorul de siguranţă" al conducerii, definit de raportul între mărimea curentului generat de celulele din fruntea undei de depolarizare şi cea necesară pentru a excita celulele din aval.

Anizotropia fiziologică se numeşte uniformă.

Cu creşterea vârstei sau în zone miocardice patologice, cum ar fi periferia infarctului, caracterul anizotrop al conducerii se accentuează. În aceste condiţii vorbim de anizotropie neuniformă.

Anizotropia poate determina tulburări de conducere în afara modificărilor proprietăţilor electrofiziologice ale celulelor. Astfel, chiar în condiţii de anizotropie uniformă, dacă se produce un bloc în sens longitudinal, conducerea se poate face foarte lent în sens transversal, ceea ce creează condiţii pentru reintrare (vezi mai jos).

Tulburările de conducere pot rezulta dintr-o multitudine de procese.

a) *Refractaritatea normală a joncţiunii* face, de pildă, ca frecvenţa ventriculară în flutterul atrial să fie de obicei 2/1.

„Permeabilitatea" joncţiunii atrioventriculare în sens retrograd este normal mai mică decât în sens anterograd, astfel că, de obicei, în tahicardia ventriculară există disociaţia AV.

b) *Blocul*, încetinirea sau oprirea patologică primară a conducerii, poate fi:

– *Bidirecţional:* de exemplu (de regulă) în blocul AV gr. III.

– *Unidirecţional:* de exemplu în joncţiunea AV numai retrograd sau numai anterograd. Acelaşi proces se poate produce şi în miocardul atrial sau ventricular. Procesul are o importanţă deosebită în aritmogeneză (mecanismul de reintrare).

Tulburările de conducere sunt astfel procese complexe în care intervin: eficienţa stimulului, perioada refractară normală sau patologic crescută, structurile anatomice şi subcelulare, modularea vegetativă.

Sunt, de asemenea, importante trei noţiuni pentru aritmogeneză:

Conducerea decrementală se datoreşte unei diminuări progresive a potenţialului de membrană, deci a pantei şi a amplitudinii fazei 0, ceea ce duce la o încetinire treptată a conducerii şi în final la blocare completă prin deficienţă de stimul, deşi excitabilitatea celulelor distale este normală.

Conducerea ascunsă (concealed conduction). Un impuls atrial poate, în anume condiţii, să pătrundă numai în parte joncţiunea atrio-ventriculară fără să determine deci o excitaţie ventriculară. El generează totuşi refractaritate care va influenţa posibilitatea de propagare a stimulilor ulteriori. Mecanismul explică neregularitatea acţiunii ventriculare în fibrilaţia atrială.

Conducerea AV supranormală. Este termenul aplicat îmbunătăţirii „neaşteptate" a conducerii într-o tulburare de conducere explicând situaţii ca „recuperarea" parţială şi tranzitorie în unele blocuri de grad înalt sau complete a propagării stimulului.

PRINCIPALELE MECANISME DE PRODUCERE ALE ARITMIILOR (ARITMOGENEZA)

I. AUTOMATISMUL NORMAL

Automatismul normal constă în caracteristica unică a inimii de a-şi autogenera excitaţia. Celulele care au această proprietate – numite celule pacemaker – sunt situate în diverse regiuni ale ţesutului specific. Particularitatea lor fiziologică esenţială este depolarizarea diastolică spontană sau de faza a 4-a. În timpul acestei faze se acumulează în interiorul celulei sarcini pozitive, iar în exteriorul membranei sarcini negative. Când potenţialul de membrană atinge potenţialul-prag (circa –50 mV), se declanşează excitaţia celulei, adică depolarizarea rapidă de fază 0.

Caracteristic celulelor pacemaker este existenţa unui mic curent spre interior numit I_f, realizat de trecerea Na^+ printr-un canal cationic relativ nespecific, canal activat de însăşi polarizarea celulelor pacemaker.

În condiţii normale nodul sinusal este pacemaker-ul dominant, având cea mai ridicată frecvenţă proprie de descărcare. Prin stimuli propagaţi, acesta depolarizează pacemaker-ii subsidiari şi de fapt întregul miocard. Mai mult, pacemaker-ii subsidiari sunt suprimaţi prin suprastimulare *(overdrive suppression)*. Prin aceasta înţelegem reducerea ratei intrinsece de descărcare a pacemaker-ilor subsidiari, după ce sunt stimulaţi la o frecvenţă mai mare decât cea proprie, ca de exemplu chiar în cazul celei sinusale normale. Dacă activitatea sinusală este suprimată sau excitaţia oprită în drumul spre pacemaker-ul subsidiar, acesta intră în funcţie numai după o perioadă de latenţă (pauză preautomatică), iar frecvenţa descărcării sale efective creşte progresiv („încălzire") până ce-şi atinge ritmul propriu.

Frecvenţa proprie de descărcare a unui pacemarker depinde de: panta depolarizării spontane, nivelul potenţialului-prag şi nivelul potenţialului de repaus. Cu cât panta depolarizării este mai abruptă, potenţialul-prag mai mic şi nivelul potenţialului de repaus mai puţin negativ, frecvenţa de descărcare este mai ridicată şi vice-versa.

Mecanismele automatice normale sunt intens modulate de sistemul vegetativ. Stimularea β-adrenergică creşte automatismul, iar stimularea α adrenergică şi vagală (muscarinică) acţionează invers.

În aritmogeneză automatismul normal al centrilor inferiori intervin – în special în concordanţă cu sensul lor biologic – în apariţia ritmurilor pasive, în caz de bradicardie excesivă sau blocuri.

Automatismul sinusal este implicat evident în: bradi- şi tahicardiile sinusale, iar cel ectopic în geneza unor tahicardii ventriculare idiopatice.

II. AUTOMATISMUL ANORMAL

Este o variantă patologică de automatism. Stimulul este generat în celule din reţeaua Purkinje sau ale miocardului atrial sau ventricular, deci celule rapide, care sunt însă depolarizate, printr-un proces patologic (aprox. –50 –60 mV).

Spre deosebire de automatismul normal, cel anormal nu este suprimat de overdriving deoarece canale de Na^+, la acest grad de polarizare, sunt în bună măsură nefuncționale.

Cauza obișnuită este ischemia care reduce potențialul de repaus, ceea ce duce la ieșirea K^+ din celulă. Mecanismele reale sunt mult mai complexe.

Celulele răspund ca și cele cu automatism normal la stimularea vegetativă, cu excepția faptului că alfa-stimularea nu le inhibă.

Implicarea acestui mecanism este demonstrată în tahicardiile ventriculare ce apar în infarctul miocardic, între 24–72 de ore de la debut, în tahicardiile atriale ectopice și ritmul idioventricular accelerat.

III. POSTDEPOLARIZĂRI ȘI RITMURI DECLANȘATE

Postdepolarizările (PD) sunt oscilații patologice ale potențialului de acțiune (PA) ale unui impuls. Ele nu sunt deci autogenerate.

Dacă sunt destul de ample – atingând potențialul prag – ele inițiază tahiaritmii. PD sunt de două feluri: PD precoce (PDP) *(early after-depolarization)* care apar în faza a 2-a – a 3-a a PA și tardive (PDT) *(late after-depolarization)* apărând în faza a 4-a.

Mecanismul ionic și semnificația PDP și PDT sunt diferite.

a) **Postdepolarizările precoce.** Sunt determinate de creșterea sarcinilor pozitive în celulă ce poate rezulta în principiu prin trei mecanisme: de reducerea IK – deci a efluxului de K^+ din celulă; prelungirea anormală a influxului de Na^+, la nivele înalte de depolarizare sau de Ca^{2+}, la nivele scăzute, fiecare prin canalele respective.

Ele induc tahiaritmii dependente de bradicardie.

Stimularea betaadrenergică are un efect dual: de creștere a PDP prin creștere influx de Ca^{2+} dar și de diminuare a lor prin grăbirea repolarizării.

Efectul muscarinic al excitației vagale tinde să suprime PDP prin scăderea influxului de Ca^{2+} și accelerarea repolarizării.

PDP se realizează experimental în intoxicația cu cesiu sau droguri care închid canelele de K (clofinium).

Apar îndeosebi în caz de QT lung, congenital sau dobândit. Ca eveniment aritmic major determină torsadele de vârfuri.

PDP nu sunt de obicei suprimate prin overdriving și nici prin stimulare prematură.

b) **Postdepolarizările tardive.** Au un mecanism de producere unitar: supraîncărcarea intracelulară (citosolică) cu Ca^{2+}, care saturează mecanismul de sechestrare din reticulul sarcoplasmic. Se produc oscilații ale Ca^{2+} citosolic, care explică oscilațiile potențialului de membrană.

Apar tipic în intoxicația digitalică, care inhibă Na^+ – K^+ – ATP-aza de membrană. Influxul de Ca^{++} crește prin schimbătorul Na^+/Ca^{++}. Se eliberează Ca^{2+} și din reticulul sarcoplasmic și mitocondrii.

PDT determină aritmii tahicardic-dependente. Tahiaritmiile prin PDT nu sunt suprimate de obicei prin *overdriving* dar pot fi întrerupte prin stimulare prematură. Apariția lor este favorizată de: ischemie, catecolamine, milrinonă, amiodaronă în doze toxice. Pot declanșa tahicardii ventriculare polimorfe și tahicardii supraventriculare ectopice.

IV. REINTRAREA

Este un mecanism general de producere a aritmiilor cardiace care rezultă dintr-o anomalie de propagare a unui impuls, care determină răspunsurile repetitive.

Reintrarea poate rezulta din două mecanisme: *mişcarea circulară* şi *reflectarea*. Primul dintre acestea este cu mult mai important.

Mişcarea circulară. Apariţia reintrării este condiţionată de preexistenţa unor condiţii fiziologice precise. Prima este existenţa unui circuit de reintrare – izolat anatomic sau funcţional – de restul miocardului. Acesta poate fi împărţit schematic într-o ansă aferentă şi una eferentă. Dacă ne imaginăm un inel tăiat dintr-o meduză sau dintr-un ventricul de broască ţestoasă şi-l stimulăm într-un punct oarecare, stimulul se propagă, în sensuri diferite, orar şi antiorar, prin cele două anse. Propagarea ambilor stimuli se opreşte la jumătatea inelului, fiecare fiind oprit de perioada refractară determinată de celălalt. Dacă printr-o intervenţie chimică sau fizică se modifică proprietăţile locale ale miocardului şi se opreşte propagarea stimulului din ansa eferentă, propagarea celui din ansa aferentă continuă retrograd până la locul lezat. Dacă acesta a ieşit între timp din perioada refractară, stimulul îşi va continua drumul excitând într-un singur sens, cel antiorar, întregul circuit. Cu respectarea unor premize fiziologice propagarea circulară a undei poate continua nelimitat. Pe cordul întreg, prin propagarea la etajul cardiac respectiv, stimulul de reintrare poate determina o extrasistolă sau, dacă aceasta este susţinută, o tahicardie ectopică.

Declanşarea reintrării presupune deci: o depolarizare precoce determinată prin mecanisme diferite (automatism, postdepolarizări, reintrare etc. sau chiar un stimul sinusal) şi o zonă de bloc unidirecţional.

Menţinerea reintrării depinde şi de o altă premiză teoretică: lungimea undei circulare trebuie să fie mai mică decât lungimea circuitului de reintrare.

Lungimea undei este egală cu produsul dintre viteza medie a undei şi durata maximă a perioadei refractare pe care o determină. Astfel, scăderea vitezei şi/sau a perioadei refractare constituie premize pentru menţinerea reintrării; între frontul undei de depolarizare şi ţesutul în stare refractară fiind respectat un hiatus *(gap)* excitabil.

„Anatomia" reintrării este diferită: prin circuite anatomice prestabilite, prin circuite funcţionale, macro- şi microreintrare. Procesul se poate produce în: nodul sinusal, miocardul atrial, nodul AV, reţeaua purkinjiană şi miocardul ventricular.

Reintrarea pe circuite anatomice prestabilite. Situaţia este realizată în forma cea mai tipică în tahicardia reintrantă ortodromică din sindromul WPW. Ansa aferentă este constituită din joncţiunea AV normală, iar cea aferentă din fasciculul Kent. În acest caz, de obicei, între frontul de propagare a undei şi zona refractară există o porţiune excitabilă largă a circuitului numită hiatus **(gap)** excitabil.

De aceea un singur stimul extern circuitului pătrunzând în hiatusul excitabil poate bloca circuitul oprind tahiaritmia. O antrenare electrică artificială rapidă poate însă face ca tahicardia să continue pe acelaşi circuit la frecvenţe superioare celei spontane.

Tahicardia poate fi oprită prin droguri care deprimă conducerea dar nu şi prin cele care cresc durata perioadei refractare, decât dacă această creştere este foarte mare, suficientă spre a bloca hiatusul excitabil.

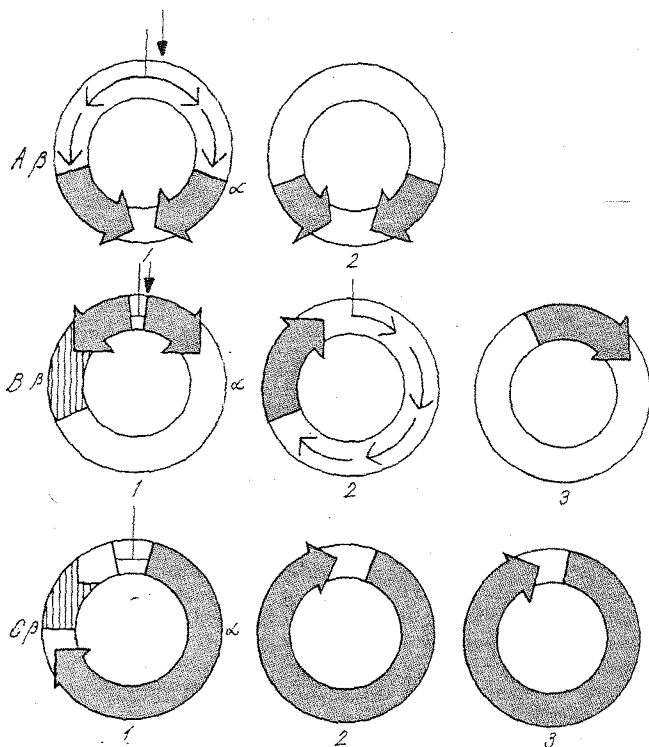


Fig. 3. – Reprezentare schematică a mecanismului de reintrare.
Circuitul de reintrare este figurat ca un inel.
Perioada refractară apare în negru, iar miocardul activabil în alb. Zona cu tulburare de conducere este haşurată.
A. Situaţia normală. Cei doi stimuli, cel cu propagare orară şi cel cu propagare antiorară sunt opriţi fiecare de perioada refractară a celuilalt, la jumătatea circuitului.
B. Reintrare cu hiatus excitabil lung. Stimul din ansa β, care va deveni eferentă, este oprit în propagare de zona refractară. Când stimulul din ansa aferentă α ajunge la această zonă, ea a redevenit activabilă şi stimulul o poate străbate. Întregul circuit de reintrare este activat continuu. *Hiatusul* excitabil este lung. Un stimul incident are multe şanse de a pătrunde în hiatus şi de a opri reintrarea *activând circuitul* în întregime.
C. Reintrare cu hiatus excitabil scurt. Evenimentele se desfăşoară ca în cazul precedent. Perioada refractară fiind însă mai lungă, hiatusul excitabil este scurt. O mică creştere a perioadei refractare *poate opri circuitul*, pe când un stimul incident are puţine şanse de a „nimeri" hiatusul şi de a opri circuitul.

Este mecanismul probabil al unor tahicardii reintrante nodale și ventriculare.

Reintrarea funcțională. Este de obicei o microreintrare. Ea se stabilește în jurul unui nucleu întreținut refractar prin stimulii propagați centripet spre acesta din diverse puncte ale undei circulare. Este mecanismul presupus de ipoteza de *„leading circle"* (Allesie și colab.). Circuitul se stabilește pe drumul cel mai scurt în lungul căruia propagarea frontului de depolarizare este posibilă. Frontul undei circulare atinge aproape zona refractară, hiatusul excitabil fiind scurt. Un stimul exterior nu poate deci pătrunde în circuit spre a opri reintrarea. O creștere farmacologică a perioadei refractare poate opri cu ușurință unda circulară.

Dacă se modifică parametrii fiziologici, circuitul își modifică forma și lungimea și consecutiv frecvența tahicardiei.

În fibrilația arterială și ventriculară apar multiple fronturi mici de reintrare (microreintrare) care progresează în funcție de viteza de conducere și duratele perioadelor refractare. Hiatusul excitabil este foarte scurt.

Reintrarea anizotropică. Propagarea stimulului în miocardul normal este anizotropică, adică se face cu viteză mai mare în lungul fasciculelor musculare. Reducerea eficacității de stimulare a undei de depolarizare prin stimuli prematuri duce la bloc de conducere longitudinal; se produce propagare lentă transversală și prin aceasta apare o tahicardie reintrantă. Fenomenul se produce în afara unei modificări a parametrilor electrofiziologici celulari. Hiatusul excitabil este lung.

Reintrarea prin canale rapide de Na sau canale lente de Ca. Reintrarea poate rezulta din depresia primară a curentului I_{Na} sau I_{Ca}, ceea ce are evidente implicații terapeutice.

Asocierea factorilor anatomici și funcționali. La bolnavii cu cicatrice de infarct tahicardia ventriculară (TV) monomorfă susținută apare aproape exclusiv în caz de interesare septală, uneori cu anevrism ventricular.

Pentru prevenirea acestei complicații joacă un rol vital prezervarea unei zone bordante viabile, fapt dovedit prin efectul favorabil al trombolizei terapeutice asupra incidenței ulterioare a TV susținute.

Adeseori este o microreintrare favorizată de o zonă de conducere încetinită cuprinsă între două zone complet inexcitabile (figura în 8 a lui El Sherif). Această zonă constituie substratul aritmogen.

Reintrarea din ramură în ramură este frecventă în cardiomiopatia dilatativă: ansa aferentă este constituită de obicei din ramura hisiană dreaptă și cea eferentă din cea stângă.

V. PARASISTOLIA

În această condiție inima este condusă concomitent și pe lungă durată de doi centri: primul este de obicei pacemakerul sinusal, iar al doilea centrul parasistolic. Acesta, deși are un ritm propriu mai lent, nu este descărcat de impulsul sinusal propagat deoarece este apărat printr-un „bloc de intrare". Activitatea sa continuă permanent dar excită miocardul în întregime numai când îl găsește pornit în stare excitabilă.

Aspectul ECG este de extrasistole cu cuplaj variabil. Caracteristic, cel mai scurt interval între două extra (para)sistole este divizorul comun al tuturor intervalelor interparasistolice. Uneori în jurul centrului parasistolic există și un bloc intermitent „de ieșire", în consecință unele parasistole nu apar la locul așteptat.

ROLUL SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ŞI AL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN ARITMOGENEZĂ

Stimularea simpatică şi catecolaminele circulante acţionează îndeosebi prin *receptorii β* stimulând automatismul sinusal şi al centrilor ectopici, favorizează conducerea atrioventriculară şi este proaritmogenă. Efectele pot fi realizate şi de stimularea simpatică centrală prin stres psiho-social. Stimularea vagală, cu efecte inverse celei simpatice, acţionează antiaritmogen, în măsura în care nu determină bradicardie excesivă.

CLASIFICAREA ARITMIILOR

S-au propus numeroase clasificări ale aritmiilor în funcţie de diferite criterii. Nici una nu este unanim acceptată.

Prezentăm în tabelul II o clasificare simplificată în acelaşi timp patogenică şi topografică ce include numai principalele tipuri de aritmii unanim admise ca reprezentând entităţi aparte.

Desigur, la acelaşi bolnav, aritmiile cele mai diverse se pot succede la intervale diferite, uneori foarte scurte, diagnosticul trebuind să se adapteze din mers la dinamismul modificărilor reale.

În cele ce urmează am respectat în general ordinea din această clasificare. Puţinele excepţii s-au impus din considerente didactice.

TABELUL II

Clasificarea aritmiilor

I. *Prin tulburări în formarea sinusală a impulsului:*
- Tahicardia sinusală
- Bradicardia sinusală
- Aritmiile sinusale
- *Wandering pacemaker*

II. *Prin formarea ectopică a impulsului, cu sau fără tulburări de conducere*

a) Supraventriculare
- Extrasistole atriale şi joncţionale
- Tahicardia paroxistică supraventriculară
- Tahicardia atrială neparoxistică
- Fibrilaţia atrială
- Flutterul atrial
- Scăpări joncţionale
- Ritmuri joncţionale pasive
- Tahicardia joncţională neparoxistică
- Disociaţia AV (izoritmică, cu interferenţă etc.)

b) Ventriculare
- Extrasistole ventriculare
- Tahicardia ventriculară
- Torsade de vârfuri
- Flutter şi fibrilaţie ventriculară
- Scăpări ventriculare
- Ritm idioventricular
- Ritm idioventricular accelerat

III. *Blocurile inimii*
- Blocurile sinoatriale
- Blocurile atrioventriculare (gr. I, II, III)
- Blocurile intraventriculare:
  - blocuri complete de ramură
  - blocuri incomplete de ramură
  - blocuri bi- şi trifasciculare

IV. *Sindroame particulare cu tulburări de ritm şi de conducere*
- Sindromul sinusului bolnav
- Sindroame de preexcitaţie ventriculară
- Sindrom QT lung
- Displazia aritmogenă a VD

CONSECINŢELE FUNCŢIONALE ALE ARITMIILOR

Aritmiile, îndeosebi cele susţinute sau recidivante, pot determina tulburări funcţionale condiţionate de scăderea debitului cardiac. Scăderea acestuia este manifestă la frecvenţe mai mari de 160 sau mai mici de 40 apărând deci atât în tahi-, cât şi în bradiaritmii. În prezenţa unei cardiopatii organice sau în caz de afectări ale circulaţiilor regionale limitele de toleranţă se reduc la 100, respectiv 50/min.

În tahiaritmii, debitul cardiac se reduce prin micşorarea debitului sistolic (scurtarea diastolei), iar în bradiaritmii prin scăderea frecvenţei (debitul sistolic fiind crescut).

Pierderea funcţiei mecanice atriale ca în fibrilaţia atrială (FA) este semnificativă în condiţiile frecvenţei ventriculare ridicate, îndeosebi dacă există, un obstacol mecanic la umplerea VS (stenoză mitrală) sau sunt alterate proprietăţile diastolice ale acestuia (cardiomiopatie hipertrofică sau restrictivă, HVS etc.). Pierderea sincronizării atrio-ventriculare în disociaţiile AV poate juca un rol accesoriu.

La acelaşi grad de tahicardie (sau bradicardie) scăderea debitului cardiac va fi mai marcată dacă există o leziune valvulară stenozată (mitrală, aortică, pulmonară), disfuncţie sau insuficienţă ventriculară.

Scăderea debitului cardiac în funcţie de grad şi de rapiditatea instalării sale va determina:

– *Sincopă sau presincopă cardio-vasculară aritmică*: este mai ales cazul în tahicardia şi fibrilaţia ventriculară (FV) îndeosebi în infarctul de miocard acut, dar şi la coronarieni cronici, sindromul Adams-Stokes din BAV, torsadele de vârfuri, flutter atrial cu răspuns ventricular 1/1, FA cu răspuns foarte frecvent din sindromul WPW, tahicardia paroxistică supraventriculară. Uneori episoadele tahicardice alternează cu bradicardia excesivă putând, deopotrivă, determina sincope ca în sindromul sinusului bolnav (sindromul bradi-tahi) sau BAV gr. III cu episoade de torsade de vârfuri.

– *Hipotensiunea marcată şi şocul* pot surveni în tahicardia ventriculară susţinută, tahiaritmii supraventriculare, mai ales FA în infarctul miocardic acut dar şi la valvulari etc.

– *Insuficiența ventriculară stângă sau cardiacă globală* sunt declanșate și întreținute adeseori de FA sau flutterul atrial cu ritm frecvent (coronarieni, valvulopatii mitrale).

Reducerea debitului cardiac în tahiaritmii împreună cu creșterea consumului de O_2 miocardic (consumul de O_2 pe sistolă este relativ constant), scăderea perfuziei coronariene prin scurtarea diastolei pot determina *apariția manifestărilor de insuficiență coronariană,* îndeosebi în prezența aterosclerozei coronariene, tradusă prin modificări ECG, dureri anginoase de repaus, destabilizarea angorului sau chiar infarct miocardic.

Alterările metabolismului miocardic pot induce la rândul lor *aritmii ventriculare* severe.

Este semnalată în ultimul timp o adevărată *cardiomiopatie disritmică*, cu dilatație cardiacă reversibilă prin corectarea aritmiei.

Starea circulațiilor regionale este, de asemenea, foarte importantă. Reducerea debitului cerebral (20–25%) este mai prost tolerată în cazul aterosclerozei cerebrale. Sincopele sunt mai frecvente la bătrâni ca și vertijul și fenomenele neurologice de focar.

În prezența unei reduceri a funcției renale aritmiile pot precipita insuficiența renală acută sau agrava pe cea cronică prin reducerea debitului renal. Debitul renal scade chiar mai mult decât cel cardiac, ca urmare a vasoconstricției.

Uneori aritmiile pot precipita infarctul intestinal sau ischemia acută a membrelor în condițiile aterosclerozei acestor teritorii.

SIMPTOMATOLOGIA ARITMIILOR

Simptomul care atrage de obicei atenția sunt palpitațiile – perceperea bătăilor cardiace de către individ – dar trebuie ținut seama de faptul că palpitațiile pot apărea în afara oricărei aritmii. De asemenea numeroase aritmii severe – îndeosebi ventriculare – nu sunt percepute de bolnav sau cel puțin nu sunt percepute ca palpitații putând determina sincope.

Lehmann și colab. (1991) propun o gradare a severității simptomelor asociate cu tahiaritmiile ventriculare. Se aplică în: tahicardiile susținute, nesusținute, mono- sau polimorfe.

Clasa I – Bolnav asimptomatic sau cu tulburări limitate la palpitații.

Clasa II – Amețeli, durere precordială, dispnee.

Clasa III – Sincopă, alterare a stării psihice sau alte dovezi ale unei suferințe semnificative secundare ale unui organ terminal (inclusiv: edem pulmonar acut, infarct miocardic, sindrom de debit mic, accident vascular cerebral).

Clasa IV – Oprire cardiacă (puls și repirație absente).

Clasificarea este utilă, gradul maxim al severității simptomului ce determină încadrarea, trebuind să fie luat în seamă, alături de tipul aritmiei, boala cauzală și funcția ventriculară stângă, în bilanțul diagnostic al aritmiei. Este cel puțin probabil că tulburările de clasa III și IV reprezintă un indicator independent al riscului crescut de moarte subită.

DIAGNOSTICUL ARITMIILOR

Diagnosticul aritmiilor este de obicei posibil prin examenul clinic şi electrocardiografic. Aspectele sunt arătate pe larg la fiecare aritmie în parte.

În cazuri selecţionate sunt utile, şi uneori chiar indispensabile, metode mai sofisticate de diagnostic de care dispune cardiologia modernă.

Acestea se pot clasifica în metode neinvazive şi metode invazive.

a. METODE NEINVAZIVE DE DIAGNOSTIC

Electrocardiograma de efort. Mărirea stimulării simpaticoadrenergice şi reducerea tonusului vagal explică de ce unele aritmii pot fi declanşate de proba de efort îndeosebi, dar nu exclusiv, cele cu substrat ischemic.

Extrasistole supraventriculare şi ventriculare izolate (monomorfe, fără fenomen R/T; de origine ventriculară dreaptă) apar la efort la mulţi normali şi nu au semnificaţie.

La efort pot apărea extrasistole ventriculare polimorfe sau tahicardii ventriculare, în special la coronarieni, mai ales dacă au avut în antecedente aritmii ventriculare maligne.

Aritmiile ventriculare benigne dispar ades, dar nu constant, la efort.

Testul de efort permite urmărirea eficacităţii unei terapii şi a eventualei proaritmii. În ansamblu, însă, *testul are o sensibilitate şi o specificitate mică* cerând o interpretare nuanţată.

Înregistrarea electrocardiografică de lungă durată. Monitorizarea electrocardiografică constă în vizualizarea continuă a ECG pe un osciloscop la patul bolnavului cu eventuală înregistrare a episoadelor semnificative. Se aplică unor persoane cu risc mare de aritmii grave: infarct miocardic în primele 3 zile; intoxicaţia digitalică etc.

Metoda permite intervenţia imediată în cazul apariţiei aritmiilor, ceea ce ades salvează viaţa bolnavului.

Dezavantajele constau în imobilizarea pacientului şi în necesitatea supravegherii calificate permanent.

Electrocardiograma ambulatorie – Holter. Se realizează cu aparate portabile care permit înregistrarea continuă a ECG. Înregistrarea se face de regulă pe 24 (48) de ore în timp ce bolnavul îşi desfăşoară activitatea obişnuită. Se utilizează de obicei două derivaţii bipolare toracice. Înregistrarea se face pe bandă magnetică utilizând fie sistemul analogic, fie un sistem digital. În primul caz lectura benzii se face în timp accelerat, corespunzând la aprox. 1/2 oră pentru o înregistrare de 24 de ore.

Sistemele digitale „tratează" semnul ECG, care este stocat în memoria computerului. Se obţin date sistematizate în grafice şi tablouri şi perioadele „interesante" ca ECG cu viteză standard.

Metoda permite detectarea tulburărilor paroxistice de ritm, corelarea lor cu simptomele, identifică aritmiile şi determină numărul extrasistolelor şi dubletelor etc., adică realizează o analiză cantitativă. Cu tehnicile moderne se pot înregistra şi analiza şi alţi parametri electrocardiografici: variabilitatea R–R, subdenivelarea de ST, dispersia de AT.

Indicațiile pentru monitorizarea Holter sunt numeroase, dar principalele în aritmii sunt: sincope de cauză neclară; bolnavi simptomatici (sincope, palpitații) pentru evidențierea tulburărilor paroxistice de ritm și de conducere; determinarea eficacității terapeutice a unor droguri și a eventualelor efecte proaritmice.

Deși imperfectă, ECG Holter este astăzi o metodă fundamentală în diagnosticul aritmiilor intermitente sau paroxistice îndeosebi ventriculare și în urmărirea eficacității terapeutice, precum și a eventualei acțiuni proaritmice a drogurilor.

Electrocardiograma de mare amplificare cu semnal medianizat (Signal-averaged electrocardiogram). Este o metodă de vizualizare a potențialelor electrice de amplitudine prea mică spre a putea fi identificată pe ECG de suprafață. Simpla amplificare nu permite discernerea acestora, deoarece se augmentează și „zgomotul de fond" datorat în principal activității musculare.

Dificultatea poate fi ocolită prin sumarea unui mare număr de semnale repetitive (N). Acesta duce la o multiplicare cu N a semnalului ECG și numai cu $\sqrt{N}$ a semnalelor aleatorii ale zgomotului de fond.

Metoda permite adesea evidențierea neinvazivă a potențialului hisian.

Metoda este folosită de rutină, îndeosebi pentru punerea în evidență a potențialelor ventriculare tardive (PVT).

PVT reprezintă o activitate electrică continuă de mică amplitudine (1–25 μV) și de frecvență înaltă (>25 Hz) survenind la sfârșitul QRS și începutul segmentului, ST nedetectabilă pe ECG obișnuită[1].

Prezența lor reflectă depolarizarea întârziată și desincronizată a unei mici zone miocardice ventriculare, constituind substratul pentru inducerea, printr-o extrasistolă, a unei aritmii maligne ventriculare prin mecanism de reintrare. Fenomenul se produce mai ales în zona de frontieră a necrozei sau cicatricei din infarctul miocardic.

Prezența potențialelor tardive după infarct, survenind cam în 1/4 din cazuri, reprezintă un indicator independent al apariției TV susținute și al morții subite. Acestea apar de 5–10 ori mai frecvent în prezența PVT.

PVT apar și în displazia aritmogenă a VD, dar sunt excepționale în TV pe cord indemn.

Cea mai obișnuită metodă este metoda Simson care utilizează ECG de mare amplificare, cu filtrare și medianizare.

Se înregistrează ECG după metoda Franck cu trei derivații ortogonale bipolare (X, Y, Z), înregistrate direct sau calculate de computer din derivațiile uzuale.

Semnalul se amplifică de 1 000–25 000 ori, se digitalizează și se efectuează o filtrare a frecvențelor. Esențial este să se lase să treacă frecvențele înalte, de obicei >40 Hz.

Medianizarea a numeroase QRS identice (de obicei 50–200) se face cu scopul amplificării PVT și a eliminării zgomotului aleator de fond.

Criteriile de pozitivitate sunt arătate în legenda figurii 4.

---

[1] PVT nu au nici o legătură cu postpotențialele ventriculare ce corespund unui alt mecanism aritmogen.

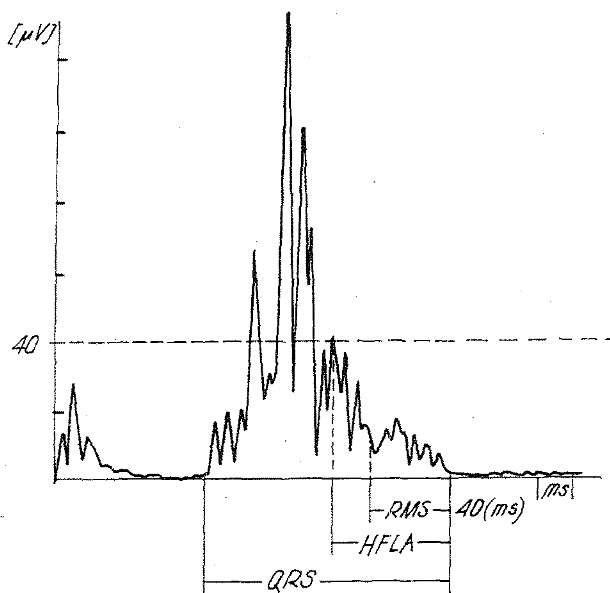


Fig. 4. – Determinarea potențialelor ventriculare tardive (după metoda Simpson, ANA Statement, 1991).

Se utilizează trei parametri pentru a afirma prezența potențialelor tardive (PT).

1. Durata QRS medianizată pe ECG filtrată. QRS apare prelungit față de cel de pe ECG nefiltrată prin prezența potențialelor tardive. Normal ≤114 msec. Valori mai mari în prezența PT.

2. HFLA *(high frequency, low amplitude)*. Este durata părții terminale a QRS cu amplitudine <40 μV exprimată în msec.

În absența PT va fi scurtă (<38 msec). Creșterea duratei arată prezența PT.

3. RMS *(root mean squares)*. Este $\sqrt{\ }$ din media voltajului ultimelor 40 msec ale QRS medianizat.

Normal panta descendentă până la linia izoelectrică este rapidă și voltajul mediu va fi mare (≥20 μV). Voltajul mediu va fi mai mic în prezența PT.

Zgomotul de fond *(noise)* trebuie să fie redus sub 0,7 μV, ceea ce se realizează prin medianizarea a 50–300 complexe QRS.

b. METODE INVAZIVE DE DIAGNOSTIC ALE ARITMIILOR

Explorarea electrofiziologică endocavitară. Este o metodă invazivă de diagnostic derivată din cateterismul cardiac.

De obicei se face cateterismul inimii drepte, dar se pot obține și informații asupra jumătății stângi a cordului, astfel cateterismul sinusului coronarian permite înregistrarea potențialelor atriale stângi. Uneori prezența unui *foramen ovale* permeabil permite cateterizarea efectivă a cavităților stângi. Abordarea directă a acestora după Seldinger se practică rar.

Se întrebuinţează sonde bi-, tri- sau cuadripolare, permiţând atât înregistrarea potenţialelor electrice, cât şi electrostimularea la diverse nivele. Se obţine, astfel, electrograma endocavitară. Pe aceasta apar de ex. complexe atriale de mari dimensiuni, ceea ce poate fi util pentru deosebirea unor TPSV cu conducere aberantă de TV. Poziţionându-se extremitatea sondei la nivelul tricuspidei se poate înregistra electrograma fasciculului His. Se obţin la acest nivel trei deflexiuni: A (depolarizarea porţiunii inferioare a atriului drept); H (depolarizarea hisiană) şi V (depolarizarea părţii superioare a ventriculului). Cum se înregistrează concomitent şi ECG externă se pot măsura intervalele schematizate în fig. 27. Se realizează astfel o „disecţie" a intervalului P–R de pe ECG externă.

Din protocol fac parte şi probe de stimulare programate:

– cu cadenţă impusă la ritmuri de frecvenţă crescândă sau fixă;

– cu producerea unuia sau mai multor extrastimuli cuplaţi cu ritmul normal.

Reducându-se progresiv cuplajul, se poate determina perioada refractară efectivă (PRE) a teritoriului explorat.

Cu tehnicile actuale electrofiziologice endocavitare se pot induce sau întrerupe accese tahicardice reintrate şi se poate efectua cartarea *(mapping)* endocardică, prin înregistrarea diferenţelor de potenţial din diverse puncte endocardice localizându-se eventualele fascicule accesorii sau „substratul" aritmogen în diverse alte aritmii reintrante.

Metoda a dus în mod firesc la apariţia ritmologiei intervenţionale care presupune o tehnică similară de abordare a bolnavului.

TRATAMENTUL ANTIARITMIC

Obiectivele principale ale tratamentului antiaritmic sunt:

– reducerea mortalităţii cardiace totale care se produce în bună parte subit şi prin mecanisme aritmice;

– tratamentul de urgenţă al aritmiilor severe vizând întreruperea lor sau ameliorarea toleranţei lor hemodinamice;

– reducerea incidenţei şi/sau gravităţii aritmiilor recurente şi creşterea calităţii vieţii bolnavului.

Aceste obiective sunt numai uneori realizabile integral, cu toate progresele terapeutice din ultimii ani.

Pentru a se obţine rezultate cât mai bune, trebuie să se aibă în vedere următoarele:

– tratamentul antiaritmic este numai o componentă a strategiei terapeutice aplicate cardiacilor cu aritmii şi adeseori nu cea mai importantă;

– este esenţial să se încerce corectarea *substratului aritmiilor* prin tratamentul bolii cauzale;

– domeniul tratamentului antiaritmic este în plină evoluţie şi cunoştinţele mai vechi de câţiva ani trebuie revizuite în concordanţă cu datele actuale.

Principalele indicații ale explorării electrofiziologice endocavitare

Condiția clinică	*Parametrul urmărit*
Sindromul sinusului bolnav cu diagnostic incert	Determinarea timpului de recuperare a nodului sinusal după oprirea stimulării rapide
Blocul atrioventricular	Precizarea originii supra- sau subhisiene a blocului în situații speciale: bloc subhisian intermitent, pacemaker implantat
Blocuri intraventriculare	Blocuri bifasciculare asimptomatice sau monofasciculare cu sincope
Tahicardii paroxistice supraventriculare (TPSV)	Diagnostic diferențial între TPSV cu conducere aberantă și TV Preexcitație ventriculară singură sau bănuită
Tahicardia ventriculară	Stabilirea „substratului aritmogen" pentru intervenția ablativă a acestuia
Sincope neexplicate	Identificarea aritmiilor
Bolnavi cu risc mare de moarte subită	Idem

MEDICAȚIA ANTIARITMICĂ. CLASIFICARE. ACȚIUNE ELECTROFIZIOLOGICĂ, FARMACOCINETICĂ. EFECTE ADVERSE

Drogurile antiaritmice se pot clasifica după nivelul la care acționează (tabelul IV).

Clasificarea uzuală este însă cea a lui *Vaughan Williams*, în patru clase, bazată pe acțiunea lor asupra electrofiziologiei celulei cardiace normale. Această clasificare veche poate fi considerată genială deoarece s-a demonstrat ulterior că echivalează cu o împărțire în funcție de canalele ionice sau receptorii pe care drogurile le blochează.

Clasa I cuprinde medicamente anestezice și stabilizante de membrană care blochează canalele rapide de sodiu.

Ele se împart în trei subclase, după influența asupra potențialului de acțiune.

Clasa a II-a cuprinde droguri simpaticolitice, practic betablocantele, care acționează asupra receptorilor β_1 (eventual și β_2).

Clasa a III-a include droguri care prelungesc PA blocând în principal, dar nu exclusiv, canale repolarizante de K^+ (ex. amiodarona).

Clasa a IV-a cuprinde blocantele de calciu care închid canalele lente de Ca^{2+} (ex. verapamil).

TABELUL IV

Clasificarea antiaritmicelor după acţiune şi loc de acţiune*

Acţiune	*Denumire*	*Indicaţii*
Încetinesc conducerea la toate nivelele sistemului de conducere	– Propafenona – Amiodarona – Flecainida	Aritmii supraventriculare şi ventriculare
Încetinesc conducerea în atriu şi nodul AV	– Chinidina (efect invers pe nodul AV la doze mici) – Propafenona – Verapamil – Diltiazem – Adenosina – Flecainida	Tahicardii supraventriculare (opresc reintrarea sau răresc răspunsul ventricular)
Încetinesc conducerea intraventriculară	– Procainamida – Chinidina – Disopiramida – Flecainida	Aritmii ventriculare
Nu modifică viteza de conducere sau o cresc, pe cord normal	– Lidocaina – Mexiletina – Tocainida – Fenitoina	Aritmii ventriculare
Accelerează conducerea la toate nivelele sistemului de conducere	– Orciprenalina	Bradicardii supraventriculare şi ventriculare
Accelerează conducerea în atriu şi joncţiunea AV	– Atropina	Bradicardii sinusale, ectopice, blocuri AV suprahisiene

Se mai întrebuinţează curent în tratamentul aritmiilor droguri ce nu sunt cuprinse în această clasificare, ca de exemplu: glicozizii digitalici, atropina, sărurile de Mg etc.

Clasificarea Vaughan-Williams are limite, între altele, legate de multiplicitatea situsurilor de acţiune a unor droguri, care pot avea proprietăţi aparţinând mai multor clase. Astfel chinidina, drog de clasa I A, are şi acţiune de clasa a III-a; sotalolul inclus în clasa a III-a este şi betablocant. Exemplele se pot înmulţi. De aceea este mai riguros să se vorbească de acţiune *de tipul* unei anume clase decât de droguri *de* această clasă. „Clasele sunt de fapt tot atâtea căi prin care aritmiile pot fi tratate sau prevenite“ (Vaughan-Williams, 1991).

PRINCIPALELE DROGURI ANTIARITMICE

Se prezintă în continuare câteva noţiuni asupra principalelor droguri antiaritmice – urmând clasificarea Vaughan–Williams (tabelul V). Cunoştinţele noastre de aritmogeneză şi de farmacodinamie – deşi au progresat enorm în

* După Sulyma, 1988, modificat

TABELUL V

Clasificarea Vaughan Williams, modificată, 1984

Clasa I *Acțiune directă (stabilizantă) pe membrană* *Blochează canalele rapide de sodiu*			*Clasa II*	*Clasa III*	*Clasa IV*
Ia Deprimă faza 0 - încetinesc conducerea - prelungesc polarizarea	Ib Efect redus pe faza 0 a țesutului normal - deprimă faza 0 în fibrele anormale - scurtează repolarizarea	Ic Deprimă marcat faza 0 - încetinesc marcat conducerea - mic efect pe repolarizare	Simpaticolitice blocante a receptorilor beta	Prelungesc repolarizarea predominant prin blocare canale K^+	Blocante – canale de calciu
– Chinidina – Disopiramida – Procainamida – Cibenzolina	– Lidocaina – Mexiletina – Tocainida – Fenitoina	– Flecainida – Encainida – Moricizina – Propafenona	– β – blocante	– Amiodarona – Sotalol – Bretilium tosilat	– Verapamil – Diltiazem

ultimul deceniu – nu au exclus o componentă empirică în arta administrării lor. În consecință, singura apartenență la o clasă a unui drog, cunoașterea situsurilor sale de acțiune și a efectelor sale electrofiziologice etc. nu constituie un ghid infailibil pentru terapeut.

CLASA I

Drogurile din această clasă acționează închizând canalele rapide de Na^+. Scad viteza de depolarizare în faza 0 a potențialului de acțiune (dp/dt) și reduc amplitudinea acestuia. Ca un corolar cresc potențialul prag și reduc viteza de conducere. Perioada refractară efectivă (PRE) este prelungită, adeseori dincolo de durata potențialului de acțiune.

Drogurile nu influențează notabil automatismul fiziologic și aritmiile care implică nodul sinusal sau atrioventricular, structuri anatomice în care celulele nu au canale rapide de sodiu. Reduc însă automatismul (normal al) celulelor Purkinje.

Sunt parțial eficace în aritmiile prin automatism anormal în care activitatea canalelor rapide de sodiu este deprimată dar nu suprimată.

Principalul efect antiaritmic se manifestă în aritmiile prin reintrare, proces pe care-l întrerup prin transformarea blocului unidirecțional în bloc bidirecțional. Pot însă să și genereze noi zone de bloc unidirecțional favorizând stabilirea de circuite reintrante noi.

Efectele asupra postdepolarizărilor sunt diferite.

Drogurile antiaritmice din clasa I au fost împărțite (Harrison) în trei subclase: I A, I B, I C.

TABELUL VI

Posologia și indicațiile principalelor droguri antiaritmice

Numele drogului	*Acțiune tip, clasa*	*Administrare parenterală*	*Administrare per orală*	*Indicații de elecție*	*Alte indicații*	*Obsevații*
Chinidină sulfat	I A (și III)	Aproape abandonată	200–400 mg de 3–4 ori/zi (nu mai mult de 1 600 mg/zi)	– Convertirea fibrilației și flutterului atrial – Prevenirea recidivelor după conversie (chimică; electrică)	Indicații largi în alte aritmii atriale și ventriculare	Unele preparate conțin chinidină – bază sau diverse săruri (glicuronatt bisulfat) etc.
Procainamida	I A	1. 100 mg i.v. la 5 min (nu mai mult de 25–50 mg/min) până la oprirea aritmiei sau atingerea dozei de 1 000 mg 2. 500–600 mg i.v. în 25'–30', apoi perfuzie cu 2–6 mg/minut 3. Intramuscular în aceleași doze ca per oral	250–500 mg la 3–6 ore Preparatele retard se administrează la 6 ore	TV rezistentă la lidocaină	Extrasistole și alte aritmii ventriculare	
Aprindina	I A	Perfuzie i.v. 2–10 mg/minut până la 200 mg	75–50 mg×2/zi (100 mg×2/zi numai excepțional)	TV din WPW – aritmii ventriculare din prolaps valvular mitral primar	Aritmii ventriculare din infarct acut și intoxicația digitalică	
Lidocaina (Xilina)	I B	Bolus inițial 1mg/kg, se poate repeta după 5–10 min, apoi perfuzie i.v. 1–3 mg/min	Nu	Arimii ventriculare din IM acut	Diverse arimii ventriculare	
Mexiletina	I B	25 mg i.v. lent până la 100–250 mg. Se continuă cu perfuzie 250 mg în 2 ore și apoi 0,5 mg/min	400 mg inițial, apoi 200–250 mg la 6–8 ore	Parenteral în aritmii ventriculare grave (rezistente la Xilină) Per os în aritmii ventriculare diverse		Se face parenteral în TV care nu răspunde la lidocaină

Numele drogului	*Acțiune tip, clasa*	*Administrare parenterală*	*Administrare per orală*	*Indicații de elecție*	*Alte indicații*	*Obsevații*
Feni-toina	I B	Ca pentru procainamida	prima zi 1 000 mg a 2–3-a zi - 500 mg, apoi doză de întreți-nere de 400 mg	Tahiaritmii digitalice	Nu	
Morici-zina	I C	–	250–300 mg ×3/zi	–	În aritmii ventriculare	Ca la flecainidă
Propafe-nona	I C (și acțiune II și IV)	1–2 mg/kg în 5–10'	450–900 mg/zi	Arimii supraventri-culare din WPW, TV rezistente la lidocaină	Flutter atrial Fibrilație atrială Aritmii ventriculare	
Amioda-rona	III (dar și I, II, IV)	5 mg/kg în perfuzie în 1/2–2 ore. Se poate repeta de 2–3 ori la 24 ore Doza totală zilnică 1,2 g	Încercare: 800–1 000 mg/zi, 7 zile Întreținere: 100–400 mg/zi	Convertirea fibrilației atriale Prevenirea fibrilației atriale Conversie TV rezis-tente (i.v.)	Aritmii ventriculare din cardio-miopatiile dilatative și hipertrofice, din cardio-patia ische-mică inclu-siv IM recent ± dis-funcție VS.	Efecte adverse extracar-diace po-tențial severe în tratament prelungit
Sotalol	III (dar și II)	160–200 mg/zi (în medie 300 mg/zi în două prize)		Prevenire aritmii supra-ven-triculare și ventriculare		
Breti-lium tosilat	III	5 mg/kg în bolus i.v. Eventual repetare cu 10 mg/kg	Nu se utilizează	Fibrilație ventriculară în absența posibilității defibrilării electrice sau de eșec al acesteia	Nu are	Singura indicație este fibrilație ventri-culară

Subclasa I A. Drogurile din această categorie – al căror tip este chinidina – prelungesc durata PA, deprimă faza 0 a PA, încetinesc conducerea, prelungesc repolarizarea și, la concentrații mari, cresc durata perioadei refractare efective. Pe ECG prelungesc, la concentrații mari, durata QRS și intervalul JT. Măresc de asemenea intervalul HV pe electrograma hisiană.

Drogurile au o cinetică de viteză medie (>5"). Acționează în principal pe canalele de Na^+ dar și pe unele canale de K^+, ceea ce explică prelungirea PA și a repolarizării.

Efectul antiaritmic de clasa I se manifestă mai ales la frecvențe cardiace ridicate deoarece acționează pe canalele de sodiu în timp ce acestea sunt deschise; ori timpul total al acestei deschideri, pe unitatea de timp, crește proporțional cu tahicardizarea *(use dependence)*[1].

Dimpotrivă, efectul de clasa a III-a apare mai manifest la frecvențe joase *(reverse pattern of use dependence)*.

Subclasa I B. Au un efect redus pe faza 0 a miocardului normal dar o deprimă pe celulele patologice (ischemice).

Scad durata PA, încetinesc conducerea numai în condiții patologice, scurtează repolarizarea dar prelungesc perioada refractară efectivă. Nu modifică durata QRS și HV, dar scurtează intervalul JT. Kinetica lor este foarte rapidă (<0,5"). Acționează asupra canalelor de Na „activate" din timpul platoului PA. Probabil de aceea sunt puține eficace asupra aritmiilor atriale, miocitele atriale având platoul mai scurt decât cele ventriculare.

În caz de tahicardie, ischemie, tulburări de conducere preexistente, pot prelungi durata QRS și determină apariția blocurilor.

Lidocaina este substanța tip a subclasei.

Subclasa I C. Cuprinde droguri care nu modifică durata potențialului de acțiune, dar deprimă marcat faza 0 a acestuia și conducerea.

Nu modifică durata repolarizării și cresc puțin perioada refractară efectivă.

Chiar la concentrații mici pot prelungi durata QRS și HV, dar, întrucât nu modifică repolarizarea, intervalul JT rămâne nemodificat.

Kinetica lor este foarte lentă (10"– 20").

Drogul tip al clasei este flecainida.

Sunt droguri antiaritmice foarte active atât în aritmiile ventriculare cât și supraventriculare.

Studiile CAST I și II au arătat însă efecte proaritmice tardive foarte semnificative pentru flecainidă, encainidă și moricizină. Aceasta a dus la restrângerea drastică a indicațiilor lor în aritmiile ventriculare postinfarct și anume la aritmiile maligne.

Este evident că rezervele nu se pot extinde asupra indicațiilor lor în tahicardiile supraventriculare și nici la aritmiile ventriculare apărând pe cord indemn în care sunt foarte eficace.

Acțiunea inotrop negativă a tuturor acestor droguri este importantă, dar efectele adverse extracardiace sunt rare.

Propafenona, care de altfel are o acțiune antiaritmică complexă, nu pare a avea o acțiune proaritmică foarte marcată, dar nu dispunem de trialuri asupra ei.

CLASA A II-A

Clasificarea actualizată nu mai cuprinde decât *β-blocantele*, droguri care au multiple indicații în cardiologie, dar se vor face referiri, în continuare, numai asupra aspectelor legate de administrarea lor în aritmii.

---

[1] *Use dependence* – depresia vitezei maxime de creștere a potențialului în fază 0 este mai marcată după ce canalele au fost întrebuințate, deci după o perioadă de activitate cardiacă decât după o perioadă de repaus.

Betablocarea antagonizează efectele stimulării simpatico-adrenergice, de unde rezultă efecte favorabile în unele aritmii, îndeosebi dacă tonusul simpaticoadrenergic este crescut sau în prezența ischemiei miocardice;

– Controlează ritmul în diverse tahicardii sinusale și unele tahicardii ectopice îndeosebi din: tireotoxicoză, feocromocitom, anestezia cu ciclopropan sau halotan, stres neuropsihic.

– Rărește frecvența ventriculară în: fibrilația atrială, flutter-ul atrial, tahicardia paroxistică atrială.

– Abolește unele extrasistolii ventriculare și unele TV (induse de efort, sensibile la adenosină).

– Este uneori eficace în aritmii digitalice: tahicardia atrială, tahicardia joncțională neparoxistică, extrasistolia ventriculară și chiar tahicardia ventriculară.

– Reduc riscul morții subite după infarct miocardic. Eficiența este demonstrată numai pentru betablocante fără acțiune simpaticomimetică intrinsecă (propranolol, metoprolol, alprenolol) chiar în cazurile cu fracția de ejecție a VS redusă.

– Reduc riscul morții subite și în sindroamele genetice cu QT lung.

TABELUL VII

Sistematizarea drogurilor betablocante după proprietățile lor farmacologice (după clasificarea lui Fitzgerald, 1969, modificată ulterior)

		Cardio-selectivitate	*Efect stabilizant de membrană*	*Acțiune simpaticomimetică intrinsecă*	*Exemple*
Diviziunea I	Grup I	–	+	+	Oxprenolol
	Grup II	–	+	–	Propranolol Alprenolol
	Grup III	–	–	+	Pindolol*
	Grup IV	–	–	–	Sotalol Timolol*
Diviziunea II	Grup I	+	+	+	Acebutolol
	Grup II	+	+	–	–
	Grup III	+	–	+	Practolol
	Grup IV	+	–	–	Atenolol Metoprolol
Diviziunea III	**β și α blocante – Labetolol*, Carvedilol*** **β blocante și vasodilatatoare – Nebivolol**				

\+ = efect prezent
– = efect absent
Drogurile care nu au asterix (*) nu se întrebuințează în tratamentul parenteral al aritmiilor.

În tabelul VII se prezintă o sistematizare a betablocantelor în funcție de principalele efecte farmacologice, iar în tabelul VIII drogurile betablocante indicate în urgențele aritmice.

TABELUL VIII

Posologia și modul de administrare parenterală a principalelor droguri betablocante în urgențele aritmice

Drogul	*Diviziunea (D) grupa (G)**	*Injectare intravenoasă*	*Perfuzie intravenoasă*
Oxprenolol	D I G I	2 mg, se repetă la 5' până la maximum 16 mg	
Propranolol	D I G II	1 mg, într-un minut repetat la 2' până la un total de 10 mg Pentru aritmiile din tipul anesteziei nu se depășesc 5 mg	
Sotalol	D I G III	20–60 mg în 2'–3'. Repetat la 10'	
Acebutolol (bază)	D I G IV	25 mg Apoi se continuă în perfuzie i.v.	25 mg pe oră
Practolol	D II G I	5 mg repetat până la un total de 20 mg	
Atenolol	D II G III	1 mg pe minut până la 2,5 mg. Se repetă la 5' până la 10 mg Repetare la 12 ore	150 μg/kc în 20' Repetare la 12 ore
Metoprolol	D II G III	1–2 mg pe minut. Eventual repetare la 5' până la total 10–15 mg	

* Vezi tabelul VII

CLASA A III-A

Cuprinde medicamente care prelungesc durata potențialului de acțiune pe celula miocardică izolată. Efectul este în principal dar nu exclusiv, de blocare a canalelor de K.

S-a propus recent o clasificare, în parte teoretică, a acestor droguri în două subclase:

– Subclasa III B cuprinde droguri care prelungesc potențialul de acțiune în bradicardie *(reverse pattern of use dependence)*, ca sotalolul. Sunt eficace mai ales în prevenirea aritmiilor, dar efectul supresiv este mai redus (sunt mai puțin active în condiții de tahicardie). Induc relativ frecvent torsade de vârfuri.

– Subclasa III A ar include antiaritmice care alungesc potențialul de acțiune, îndeosebi în tahicardie *(use dependence)*. Drogurile ar avea astfel în tahiaritmii un mai mare rol curativ decât preventiv. Deși prelungesc intervalul Q–T induc rar torsade de vârfuri. În fapt nu există nici un drog care să aibă efectiv toate caracteristicile subclasei, dar amiodarona se apropie cel mai mult de acest deziderat, acțiunea sa fiind practic independentă de frecvența cardiacă. Amiodarona nu scade forța de contracție a inimii în tratament per oral. Dimpotrivă crește fracția de ejecție VS.

CLASA A IV-A

Cuprinde medicamente blocante ale canalelor de calciu. Acțiunile și indicațiile lor sunt numeroase. Grupul dihidropiridinelor (nifedipina, nicardipina etc.) nu au practic acțiune antiaritmică, dar aceasta este semnificativă pentru verapamil și diltiazem. Aceste două droguri se utilizează în tratamentul aritmiilor care implică nodul sinusal și nodul atrioventricular; structuri anatomice care nu conțin canale rapide de Na și în care depolarizarea se face prin canalele de Ca.

Ambele droguri sunt bradicardizante și inotrop negative. Sunt foarte eficace în tratamentul tahicardiei paroxistice supraventriculare reintrante.

Sunt utilizate și pentru rărirea ritmului ventricular în fibrilație și flutter-ul atrial.

Sunt active și în tahicardia paroxistică ortodromică din WPW, dar administrarea lor impune prudență. Sunt contraindicate în fibrilația din acest sindrom.

ALTE SUBSTANȚE ANTIARITMICE

Blocantele canalelor de potasiu. În afara drogurilor anterior semnalate (clasa I C; clasa a III-a), glibenclamida și tolbutamida – antidiabetice orale – blochează canalele de IK (ATP). Ele prelungesc perioada refractară, reduc dispersia depolarizării, ceea ce face să aibă un efect antiaritmic îndeosebi în condiții de ischemie. Sunt și indirect inotrop pozitive.

Glicozizii tonicardiaci. Acționează în principal asupra pompei de Na/K – pe care o inhibă, ceea ce determină acțiunea lor inotrop pozitivă dar și în doze toxice, aritmii ventriculare. Au o largă utilizare în aritmii îndeosebi pentru efectul de încetinire a conducerii atrioventriculare mediat prin receptorii vagali M_2 ceea ce duce la rărirea ritmului ventricular în fibrilația, flutter-ul și tahicardia paroxistică atrială și adeseori la oprirea acceselor de TPSV reintrante.

Efectele proaritmice sunt notabile putând produce numeroase aritmii, unele caracteristice: tahicardie supraventriculară cu bloc, tahicardie joncțională neparoxistică, extrasistole ventriculare – îndeosebi bigeminism – și chiar tahicardie și fibrilație ventriculară. Apariția acestor fenomene este favorizată de hipokaliemie și poate de hipomagneziemie.

Adenosîna. Acționează asupra receptorilor A_1 cardiomiocitari care sunt inhibitori ai adenilatciclazei și A_2 vasculari stimulatori ai acestei enzime. Receptorii A_1 mediază efectul crono-, dromo- și inotrop negativ. Efectul clinic predominant este asupra joncțiunii AV, oprind peste 90% din accesele de TPSV. Riscurile administrării sunt minime din cauza inactivării foarte rapide a adenosinei.

Sărurile de magneziu. Perfuziile cu sulfat de magneziu în primele 24 de ore după instalarea IM acut par a reduce incidența TV și a FV.

Este medicamentul de primă intenție, cu efect ades spectacular, în torsadele de vârfuri apărând pe QT lung (în afara blocurilor AV).

Se administrează 2–3 g (10–15 ml sol. 20%) intravenos în 1'–2', după care se continuă în perfuzie cu 10 g (50 ml sol. 20%) în 500 ml glocoză 5% administrat în 5 ore.

Este în studiu utilizarea sărurilor de Mg și K per os la bolnavii tratați cu diuretice hipolakiemiante în intenția reducerii aritmiilor ventriculare grave.

ASOCIEREA DROGURILOR ANTIARITMICE ÎN TRATAMENTUL CRONIC

În tratamentul aritmiilor poate apărea necesitatea asocierii a două medicamente antiaritmice. De obicei este vorba de un bolnav făcând tratament betablocant sau cu blocante de calciu, pentru afecțiunea de fond, la care se ivește necesitatea administrării unui alt antiaritmic, de exemplu de clasa I. Alteori două droguri, asociate cu intenție antiaritmică, se dovedesc mai active decât fiecare în parte. Ca regulă generală nu se asociază între ele droguri având acțiune de aceeași clasă.

Chiar asocierea drogurilor din clase diferite trebuie făcută cu maximum de discernământ din cauza sumării posibile a efectelor inotrop și dromotrop negative (betablocant + clasa I A sau I C; betablocant + verapamil).

Amiodarona, care are efecte de toate clasele, nu se asociază de regulă cu alte antiaritmice. Asocierea cu droguri de clasa I este de obicei dezamăgitoare, iar riscul greu de apreciat.

MECANISME PATOGENICE ȘI DROGURI ANTIARITMICE. NOȚIUNEA DE PARAMETRU VULNERABIL

Între modificările proprietăților electrofiziologice implicate în patogenia unei aritmii, de obicei una este cea mai susceptibilă de a fi modificată terapeutic cu un minim de efect adverse cardiace, în intenția de a se opri sau a preveni inițierea unei aritmii. A fost numită *parametru vulnerabil.*

Acesta poate fi: depolarizarea de fază a 4-a; durata potențialului de acțiune și PDP; supraîncărcare cu calciu și PDT, excitabilitatea și conducerea; durata perioadei refractare efective.

Acțiunea terapeutică se exercită asupra unor anume canale și prin anume droguri.

Majoritatea drogurilor antiaritmice acționează *reducând curentul de depolarizare diastolică* sau *prelungind perioada refractară.*

Ambele mecanisme pot fi însă – în anumite condiții – proaritmogene, inducând bloc unidirecțional în zone cu conducere anterior normală.

TABELUL IX

Efectele adverse ale unor antiaritmice

	Extra-cardiace	*Toxicitate organică*	*Efecte pro-aritmogene*	*Efect inotrop negativ*
Chinidina	+++	++	++/+++	±
Procainamida	++	++	++	++
Disopiramida	++	+	++	+++
Mexiletina	++++	+	+/++	+
Tocainida	++++	++	+/++	-
Flecainida	+	±	+++	--
Encainida	+	±	+++	++
Betablocante	+++	±	+	++
Amiodarona	++	+++	+	0

După Libersa și colab. (1991), modificat

TABELUL X

Acțiuni adverse extracardiace (după Scipal și Breihardt modificată)

Aparat respirator	*Astm* *Fibroză interstițială*	*Betablocante Moricizină* *Amiodarona*
Ficat	Colestază Hepatită toxică Hepatită granulomatoasă	Chinidina, Aprindina, Propafenona Fenitoina Chinidina
Tub digestiv	Greață, vărsături Diaree, crampe Constipație Hiperplazie gingivală	Fenitoina, Disopiramida, Mexiletina, Amiodarona, Chinidina, Procainamida, Propafenona, Cibenzolina, Moricizina Betablocante, Cibenzolina Disopiramida, Amiodarona Fenitoina
Aparat urogenital	Retenție urinară Reducerea fertilității	Disopiramida, Chinidina Propafenona (?)
SNC	Tremor, amețeală, diplopie, parestezii, ataxie, halucinații, psihoze Cefalee Cinchonism Depresie respiratorie Astenie	Lidocaina, Propafenona, Aprindina, Mexiletina, Procainamida, Encainida, Flecainida, Cibenzolina, Moricizina Moricizina Chinidina Fenitoina Betablocante, Moricizina, Cibenzolina
Acțiune vagolitică	Agravare glaucom Retenție urinară	Fenitoina, Disopiramida Chinidina
Sistem hematopoetic	Pancitopenie Pancitopenie, agranulocitoză Anemie hemolitică Anemie megaloblastică Trombopenie	Fenitoina, Procainamida Procainamida, Aprindina, Chinidina, Fenitoina Chinidina Fenitoina Fenitoina, Chinidina
Sistem imun	LED	Procainamida, Fenitoina, Tocainida
Piele	Reacții alergice Erupții eritematoase Fotosensibilizare	Fenitoina, Procainamida Mexiletina Amiodarona
Glandă tiroidă	Hiper- și hipotiroidism	Amiodarona
Ochi	Depozite corneene	Amiodarona

EFECTELE ADVERSE ALE DROGURILOR ANTIARITMICE

Drogurile antiaritmice pot determina un mare număr de efecte adverse extracardiace și cardiace. Dozele terapeutice sunt în general apropiate de cele toxice și clinicianul trebuie să aprecieze raportul între beneficiul scontat și riscul asumat.

Efectele adverse extracardiace variază de la un drog la altul atât prin mecanismul lor de producere cât şi prin incidenţă şi gravitate. Foarte rar aceste efecte sunt letale. Ele sunt menţionate în prospectele drogurilor şi în compendiile de medicamente. În tabelul X sunt sintetizate cele mai importante dintre ele.

Efectele adverse cardiace sunt cele mai spectaculare şi mai semnificative. Schematic se disting efecte inotrop negative, dromotrop negative şi efecte proaritmice.

Acţiunea inotrop negativă este comună majorităţii drogurilor antiaritmice. Este semnificativă pentru medicamentele din clasa I A (îndeosebi pentru disopiramidă şi mai puţin pentru procainamidă şi chinidină), I C, clasa II (betablocante) şi clasa IV (blocante ale canalelor de calciu – verapamil, diltiazem).

Drogurile din clasa I B (lidocaina, mexiletina) nu sunt practic deprimante miocardice, iar amiodarona, drog din clasa a III-a este uşor deprimant miocardic numai în administrare parenterală dar nu şi în tratamentul per oral.

Sotalolul este moderat inotrop negativ indiferent de calea de administrare.

Estimarea disfuncţiei cardiace (semne clinice de insuficienţă cardiacă, reducerea fracţiei de ejecţie a VS) este un element esenţial în stabilirea indicaţiei de tratament antiaritmic. Exceptând cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă severă, contraindicaţia drogurilor antiaritmice este totuşi numai relativă.

Acţiunea inotrop negativă poate deveni semnificativă în sine, prin precipitarea apariţiei insuficienţei cardiace, dar poate şi favoriza indirect, dar în mod determinant, acţiunea proaritmică a drogului.

Toate drogurile antiaritmice *pot induce bradicardii severe* la bolnavii cu sindrom de sinus bolnav. Blocul AV de gradul II tip Mobitz II, 2/1, de grad înalt şi blocul complet AV contraindicată toate antiaritmicele. Blocurile intraventriculare nu reprezintă contraindicaţii. Totuşi, blocurile bifasciculare comandă prudenţă în administrare.

Proaritmia. În ultimii ani s-a atras atenţia asupra frecvenţei şi semnificaţiei majore a efectului paradoxal al exacerbării unei aritmii preexistente sau a apariţiei unei aritmii noi sau mai severe condiţionată de administrarea unui drog antiaritmic. Fenomenul a fost numit proaritmie (în 1987) şi se apreciază că interesează 10–20% din bolnavii trataţi cu multe din antiaritmicele uzuale.

Proaritmia a fost clasificată în precoce şi tardivă.

Proaritmia precoce survine, prin definiţie, în primele 30 de zile de la introducerea unui nou drog.

Proaritmia precoce primară se instalează fără factori favorizaţi demonstrabili. Ea pare de ordin idiosincrazic, apare la mai toate antiaritmicele şi la nivele serice ale drogului în limite terapeutice.

Proaritmia precoce secundară este indusă de modificări evidente ale stării bolnavului: infarct miocardic acut, angor instabil, insuficienţă cardiacă, hipoxie, tulburări electrolitice, supradozarea sau întreruperea drogului[1].

Proaritmia este infinit mai semnificativă atunci când implică aritmii ventriculare şi de aceea se bucură de un interes deosebit.

Existenţa *proaritmiei tardive* a fost relevată de studiu CAST I (1991) care a arătat că administrarea cronică de flecainidă sau encainidă la supravieţuitorii

[1] Unii autori exclud aceste situaţii din cadrul proaritmiei.

unui IM și la care drogul respectiv fusese „titrat" și dovedit eficace și fără efect proaritmic (precoce) a dus la o creștere de aprox. trei ori a mortalității pe termen lung. Ulterior studiul CAST II a arătat efecte similare ale moricizinei. Metaanalizele studiilor anterioare ale bolnavilor tratați cu chinidină și mexiletină par să dezvăluie și ele o creștere a mortalității. Numai betablocantele și verapamilul demonstrează la coronarieni o reducere a mortalității, dar nu este singur că acest efect implică exclusiv un mecanism antiaritmic. Efectele amiodaronei sunt în studiu, dar cercetările efectuate până în prezent au dat rezultate relativ optimiste.

METODE NEFARMACOLOGICE DE TRATAMENT

În această panoplie terapeutică largă sunt cuprinse:
- Dispozitive antiaritmice implantabile.
- Electroconversia și defibrilarea electrică.
- Ritmologia intervențională.
- Chirurgia antiaritmică.

1. **Dispozitive antiaritmice implantabile.** Eșecul relativ al tratamentelor farmacologice și domeniul limitat de aplicare a tehnicilor de ablație au incitat, în ultimul deceniu, la realizarea unor dispozitive antiaritmice implantabile.

Dispozitivele presupun plasarea unor electrozi epicardici sau endocavitari. Ultima eventualitate permite evitarea toracotomiei. Prima generație de defibrilatoare automate implantabile permitea numai eliberarea de șocuri de mare energie în caz de FV.

Cele de generație a doua, cardiovertere-defibrilatoare pot emite șocuri de defibrilare de energie variabilă și în plus realizează stimularea antitahicardică și conversia sincronizată prin stimuli de energie joasă.

Aparatele de generația a 3-a includ și un *pacemaker-demand* pentru controlul eventualelor episoade bradicardice.

Eficacitatea dispozitivelor este evidentă, dar aplicarea este limitată de necesitatea unor laboratoare de înalt nivel ca și de prețul exorbitant al dispozitivelor înseși.

Se aplică, în cazuri selecționate, pentru prevenirea recidivelor FV și TV, îndeosebi la bolnavi cu infarct miocardic sechelar, dar și în cardiomiopatii, tumori cardiace etc.

Indicațiile variază în funcție de experiența echipei și de raportul cost/beneficiu determinat de starea funcțională cardiacă a bolnavului (de obicei gradul disfuncției VS).

2. **Electroconversia și defibrilarea electrică.** Întreruperea unor tahiaritmii se poate realiza printr-un șoc electric extern, aplicat transtoracic. Este practic singurul tratament eficace al FV.

Vorbim de defibrilare în caz de FV și FA. Termenul de electroconversie se aplică tuturor aritmiilor. Șocul produce o depolarizare sincronă a tuturor structurilor cardiace nerefractare. Stimulii ectopici care apar ulterior nu se pot propaga din cauza refractarității și nodul sinusal preia conducerea inimii.

În FV momentul ciclului cardiac în care cade șocul electric este indiferent; se aplică deci nesincronizat. Aplicat în afara FV, există riscul ca șocul electric să cadă întâmplător în faza vulnerabilă (ultima 1/3 a ramurii ascendente a undei

T pentru ventriculi, respectiv de la mijlocul ramurii descendente R până în prima 1/5 a segmentului ST pentru atrii) şi să inducă FV sau FA. De aceea electroconversia se face prin eliberarea stimulului sincronizat în funcţie de unda R. În electroconversie se întrebuinţează curenţi de mai mică energie (50–200 Joule). Dacă bolnavul este conştient se face anestezie de scurtă durată cu diazepam i.v.

Conversia se face şi în tahicardiile şi flutterul ventricular. Este eficace şi în tahiaritmiile supraventriculare rezistente prin mecanism de reintrare: fibrilaţie şi flutter atrial, tahicardie supraventriculară, inclusiv cea reintrantă ortodromică din sindromul WPW.

În FA cronică este indicată numai în cazuri selecţionate.

Tahicardiile prin automatism normal sau anormal constituie o indicaţie discutată.

Nu este indicată în: aritmiile digitalice (în afara fibrilaţiei ventriculare) şi în torsadele de vârfuri. Contraindicaţia este formală în fibrilaţia atrială cu ritm ventricular spontan rar şi în tahiaritmiile din sindromul sinusului bolnav în care există riscul de a nu se relua activitatea nodului sinusal.

3. **Ritmologia intervenţională.** Cuprinde un grup de procedee terapeutice ce permit un tratament eficace al aritmiilor rezistente la droguri, fără a recurge la serviciile chirurgicale. Ritmologia intervenţională a apărut în momentul în care s-a demonstrat posibilitatea electrocoagulării unei zone limitate de ţesut cardiac prin cateterele electrofiziologice obişnuite.

Tehnica presupune evident o abordare invazivă: cateterismul cardiac drept, eventual şi stâng.

Metoda de referinţă este fulguraţia endocavitară realizată prin şocuri de curent continuu de mare energie, 150–400 Jouli, eliberat prin cateter de la un defibrilator obişnuit. Rezultate similare se obţin şi cu şocuri de mică energie ≤40 Jouli sau curenţi de radiofrecvenţă, care sunt mai puţin agresivi local.

S-a realizat şi ablaţia chimică cu alcool sau fenol. În general se urmăreşte ablaţia unei zone precis delimitată de ţesut miocardic (substratul aritmogen) care permite întreţinerea aritmiilor prin reintrare sau a joncţiunii AV.

Principalele indicaţii ale metodelor sunt:

Aritmii joncţionale reintrante prin cale accesorie. Se poate realiza o întrerupere selectivă a căii (căilor) accesorii.

Flutter-ul atrial necontrolabil medicamentos. Substratul aritmogen este aproape întotdeauna o zonă limitată de conducere încetinită în AD (istmul dintre orificiul cavei inferioare şi valvula tricuspidă).

Tahicardii supraventriculare necontrolabile (de ex. fibrilaţie) la care se urmăreşte întreruperea joncţiunii atrioventriculare, ceea ce presupune şi inserarea unui *pace-maker* ventricular. Uneori se poate obţine o rărire a stimulării ventriculare, ceea ce este evident preferabil.

Tahicardii ventriculare (TV) prin reintrare de obicei la sechelarii de infarct sau în displazia aritmogenă a ventriculului drept.

În cazul sechelelor de infarct se fulgurează zona de ecloziune endocardică a circuitului de reintrare sau cea de conducere încetinită însăşi.

Rezultate excelente se obțin în TV prin reintrare de la ramură la ramură prin ablația ramurii hisiene drepte.

Metoda presupune existența unei TV declanşabile şi destul de bine tolerată hemodinamic spre a permite cartarea endocardică şi evident lipsa trombozei intraventriculare.

Metodele ablative presupun o investigație electro-fiziologică amănunțită, realizabilă numai în laboratoare înalt specializate.

4. **Chirurgia antiaritmică.** Este o metodă de excepție şi care trebuie aplicată numai în centre având toate facilitățile tehnice ale ritmologiei moderne şi o echipă antrenată.

Sunt justițiabile de intervenție cazurile de aritmii persistente sau recidivante, care pun viața bolnavului în pericol sau sunt foarte supărătoare, incontrolabile prin alte mijloace.

Principalele tehnici sunt: întreruperea fasciculului His în caz de fibrilație sau flutter atrial în care ritmul ventricular este necontrolabil, întreruperea fasciculelor anormale în sindromul WPW cu scopul prevenirii aritmiilor reintrante.

În aritmiile ventriculare se aplică îndeosebi la bolnavii cu sechele de infarct şi anevrism ventricular la care survin accese repetate de TV monomorfă, susținută şi inductibilă. Mecanismul TV este, frecvent, de macroreintrare în jurul cicatricei. Se urmăreşte distrugerea sau izolarea situsului reintrării prin ventriculotomie, termoexcluzia cu laser etc.

În displazia aritmogenă a ventriculului drept, în care mecanismul este de asemenea reintrant, se dezarticulează peretele liber al acestei cavități care este apoi resuturat.

ARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

Prof. dr. A. PARASCHIV, prof. dr. AL. IOAN

TULBURĂRILE RITMULUI SINUSAL

Ritmul sinusal normal este rezultatul depolarizării întregului miocard de către impulsul generat în nodul sinusal, *pace-make-rul* dominant fiziologic. Frecvența normală variază între 60–100/min la adultul în repaus, iar durata ciclurilor cardiace variază cu cel mult 0,12 s, ceea ce corespunde unei regularități relative. Aceste limite sunt însă arbitrare.

Ritmul sinusal se caracterizează prin prezența undei P anterograde care este obligatoriu pozitivă în I, II, V5, V6 şi negativă în aVR. Aceasta este consecința vectorului undei P spre stânga, anterior şi inferior.

În condițiile ritmului sinusal normal, depolarizarea ventriculară este exclusiv consecința impulsurilor sinusale transmise prin joncțiunea AV, ceea ce revine la a admite că fiecare undă P precede un QRS cu >0,12 s şi viceversa.

În condiții patologice atriile pot fi în ritm sinusal, dar ventriculii să nu fie excitați de fiecare impuls sinusal sau să fie conduşi, incidental sau permanent, de un impuls ectopic.

TAHICARDIA SINUSALĂ

Este o tulburare de ritm comună, caracterizată prin creşterea frecvenţei cardiace în ritm sinusal peste 100/min.

Mecanismele şi *condiţiile clinice* în care apare tahicardia sinusală sunt sintetizate în tabelul XI.

TABELUL XI

Tahicardia sinusală

Mecanism de producere	*Fiziopatologie*	*Condiţii clinice*
– Accelerarea depolarizării spontane diastolice a celulelor nodului sinusal (NS) – Scăderea gradului de repolarizare diastolică a celulelor NS – Scăderea potenţialului prag a celulelor NS	– creşterea activităţii simpatice sau a nivelului de catecolamine serice	– emoţii, efort, căldură – exces de cafea, ceai sau alcool – febră – hipotensiune arterială – anemie – anxietate – hipovolemie – hipertiroidie – tromboembolism pulmonar – ischemie miocardică – insuficienţă cardiacă – şoc – miocardite – administrarea de catecolamine, teofilină etc.
	– scăderea tonusului vagal	– administrarea de atropină sau derivaţi – administrarea unor vasodilatatoare

La copii, chiar la eforturi mici, ritmul cardiac poate ajunge la 200–220/min. La aduţi, în general, nu depăşeşte 180–200/min, iar cu avansarea în vârstă uneori nu poate depăşi 140/min. Începutul şi sfârşitul tahicardiei sinusale este treptat, manevrele vagale pot încetini ritmul sinusal.

Electrocardiografic, unda P este de configuraţie normală, uneori de amplitudine mai mare; intervalul TP este scăzut prin scurtarea diastolei; intervalul PQ este normal sau discret scăzut; segmentul ST poate fi subdenivelat <1 mm dar ascendent.

Tratamentul constă în îndepărtarea cauzelor ce determină tahicardia. Se pot administra sedative, la nevoie propranolol 40–80 mg/zi sau verapamil 80–120 mg/zi.

Tahicardia sinusală poate fi primul semn al insuficienţei ventriculare stângi.

BRADICARDIA SINUSALĂ

Se vorbeşte de bradicardie sinusală când ritmul sinusal scade sub 60/min, de obicei între 45–60, foarte rar sub 45/min.

Mecanismele şi condiţiile clinice ale apariţiei bradicardiei sinusale sunt sintetizate în tabelul XII.

TABELUL XII

Bradicardia sinusală

Mecanism de apariție	*Fiziopatologie*	*Condiții clinice*
Scăderea ritmului de depolarizare diastolică a nodului sinusal	– scăderea tonusului simpatic sau creșterea celui vagal	– habituală, sportivi de performanță în stare de repaus – în somn – sarcină – reflexă (crize sau manevre vagale) – convalescență după boli febrile – icter obstructiv – mixedem – boala Addison – panhipopituitarism – hipertensiune intracraniană – hipotermie – denutriție – crize hipertensive – infarct miocardic inferior – administrare de digitalice, betablocante, verapamil, rezerpină, pilocarpină, clonidină, propafenonă
	– alt mecanism (neelucidat sau ischemia nodului sinusal)	– boala nodului sinusal

Clinic, bradicardia sinusală este de obicei asimptomatică, dar bolnavii pot avea amețeli, lipotimii, mai rar sincope (sincopele sugerează oprire sinusală).

Electrocardiografic unda P și intervalul PQ sunt normale, intervalul P–P este mai mare de 1 secundă. În bradicardiile marcate se pot observa uneori scăpări joncționale sau chiar ritm joncțional pasiv.

Bradicardia sinusală pe cord normal nu necesită *tratament*. Când ea este simptomatică se pot administra, după caz, atropină (dacă 1 mg de atropină intravenos nu crește alura peste 80/min, bradicardia nu este de natură vegetativă), extract de belladonă 0,02 g × 3 pe zi sau derivați (ipratropium bromid), efedrină, hidralazină, teofilină.

Apariția bradicardiei în IM acut, de obicei inferior, sau în reperfuzia miocardică după tratament trombolitic nu are un prognostic nefavorabil. Apariția sa însă după resuscitare pentru oprire cardiacă, are un prognostic sever.

ARITMIA SINUSALĂ

Ritmul sinusal normal nu este perfect regulat, existând mici variații în lungimea intervalelor P–P, cel mai adesea legate de ciclul respirator. Existența aritmiei sinusale se admite atunci când există variații fazice în lungimea ciclurilor sinusale și diferența între intervalul P–P maxim și cel minim depășește 0,120 s.

Aritmia respiratorie este cea mai frecventă formă clinică și este considerată ca normală. Apare mai ales la tineri cu ciclu cardiac rar sau în creșterea tonusului vagal după administrarea de digitală sau morfină.

Intervalele P–P se scurtează ciclic în cursul inspirației și se lungesc în expirație (variații de tonus vagal). Oprirea voluntară a respirației face ca intervalele P–P să devină egale.

În *forma non-respiratorie* există variații de tonus vagal nedeterminate de ciclul respirator.

Tratamentul nu este de obicei necesar. Se pot administra sedative, atropină, efedrină sau isoproterenol.

Aritmia sinusală ventriculofazică. Apare în situațiile când ritmul ventricular este rar. Exemplul cel mai obișnuit este în blocul atrioventricular complet. Intervalele P–P care conțin un QRS sunt mai scurte decât cele care nu conțin QRS. La fel se întâmplă uneori cu intervalul P–P după o extrasistolă ventriculară, cu pauză compensatorie lungă. Scurtarea intervalului P–P pare a fi datorită efectelor asupra sistemului nervos vegetativ ale modificărilor debitului sistolic ventricular.

CENTRUL ATRIAL MIGRATOR (Wandering pacemaker)

Aritmia se datorează migrației gradate a pacemaker-ului sinusal la zone situate mai distal, în țesutul specific, inclusiv partea superioară a joncțiunii atrioventriculare (*Wandering pacemaker tipic*).

Unda P își modifică forma și sensul treptat de la P sinusal la P izoelectric sau negativ. Intervalele P–R se scurtează și ele fazic, sub 0,12 secunde, uneori cu dispariția undei P (care se suprapune complexului QRS). Aceste deplasări ale pacemaker-ului în sens caudal sunt urmate de revenirea sa treptată în nodul sinusal. Rareori intervalele R–R rămân nemodificate.

Centrul atrial migrator este un fenomen normal la copii și se întâlnește deseori la atleți cu creșterea tonusului vagal. Se poate întâlni și pe cord patologic, fără a avea vreo semnificație deosebită.

Nu necesită tratament.

EXTRASISTOLELE ATRIALE

Sunt definite ca depolarizări atriale premature în ciclul cardiac și ectopice ca teritoriu anatomic de ecloziune a excitației.

Etiologie. Sunt frecvente la indivizi normali și cresc ca frecvență cu vârsta. Pot apărea în condiții de: tensiune nervoasă, oboseală, fumat exagerat, ingestie de alcool sau cafea, mese abundente.

Pot apărea în condiții patologice la bolnavii cu infarct miocardic, cardiopatie ischemică cronică, ineficiență cardiacă, valvulopatii, mai ales mitrale (unde anunță de obicei intrarea în flutter sau fibrilație atrială), hipertiroidism. Numeroase medicamente au efect aritmogen, cum ar fi: aminofilina, efedrina, antidepresivele triciclice, isoproterenolul etc.

Manifestări clinice. De cele mai multe ori bolnavii sunt asimptomatici, dar pot resimți palpitații sau neliniște, uneori amețeli.

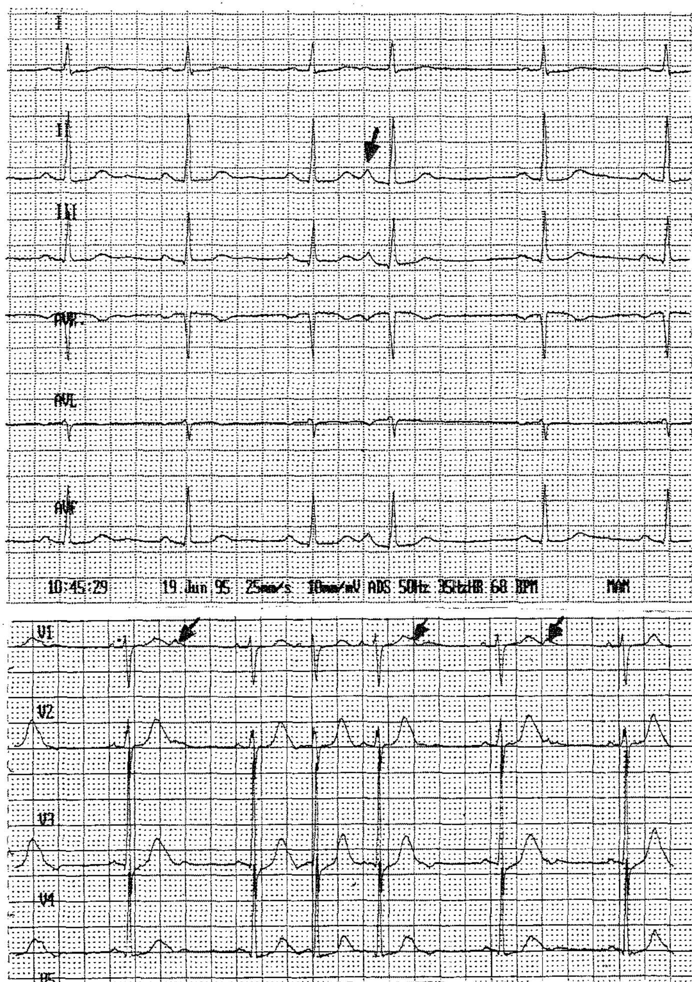


Fig. 5. – Extrasistole atriale.
A – Extrasistolă atrială. Pauza postextrasistolică nu este compensatorie completă.
B. – Extrasistole atriale blocate (↓).

La auscultație, se percepe bătaia prematură, cu zgomote cardiace nededublate. Pauza postextrasistolică este egală sau puțin mai lungă decât intervalul P–P normal. Extrasistolele atriale sunt, de obicei, decalante, adică „schimbă pasul" ritmului sinusal. Când sunt numeroase, pot simula fibrilația atrială.

Criterii de diagnostic electrocardiografic: – undă P prematură de formă modificată, dar precedând complexul QRS;

– P–R mai mare sau egal cu 0,12 sec;

– pauza postextrasistolică este decalantă sau compensatorie incompletă;

– complexul QRS este în majoritatea cazurilor îngust (normal), dar el poate fi absent (extrasistolă blocată) sau aberant (când extrasistolele sunt foarte precoce). Conducerea aberantă poate lua aspect de bloc de ramură dreaptă (care poate avea o perioadă refractară mai lungă decât ramura stângă).

Pauza post-extrasistolică poate avea patru aspecte:

1. Cel mai frecvent, este egală cu un interval P–P normal, extrasistola fiind astfel „decalantă". Focarul extrasistolic este foarte aproape sau chiar în nodul sinusal, care a fost descărcat.

2. Pauza post-extrasistolică este mai mare decât intervalul dintre două unde P sinusale. Este o pauză compensatorie incompletă şi traduce timpul mai lung pe care stimulul extrasistolic îl parcurge până la nodul sinusal pe care îl descarcă şi apoi se propagă la joncţiunea AV.

3. Pauza postextrasistolică este compensatorie completă, adică suma intervalului pre- şi post-extrasistolic este egală cu dublul intervalului dintre două bătăi sinusale. Se explică prin interferenţa stimulilor sinusal şi extrasistolic în periferia nodului sinusal, care nu este descărcat.

4. În situaţia când intervalul pre- şi postextrasistolic măsoară împreună un interval egal cu cel dintre două bătăi sinusale se afirmă că extasistola este interpolată. Există un bloc de intrare perisinusal şi nodul sinusal nu a fost descărcat de extrasistolă.

Un aspect aparte îl are extrasistola atrială inferioară cu P negativ în D II, D III şi intervalul PQ normal. Se numeşte „sinocoronariană" deoarece se presupune a lua naştere în ţesutul specific din jurul sinusului venos coronarian.

Extrasistolele pornite din atriul stâng sunt cu P pozitiv ascuţit în V1 şi negativ în V5, V6 şi aVL.

Succesiunea de patru extrasistole este considerată a fi un scurt acces de tahicardie paroxistică.

EXTRASISTOLELE JONCŢIONALE

Focarul *ectopic de excitaţie* se află în joncţiunea atrioventriculară. Sunt numite tradiţional „nodale", deşi nodul atrioventricular nu are proprietăţi de pacemaker. Survin mult mai rar decât cele atriale.

Manifestările clinice sunt la fel ca cele din extrasistolia atrială.

Pentru a afirma că extrasistola este joncţională, unda P trebuie să fie negativă în D II, D III. Cu alte cuvinte să fie retrogradă.

După *aspectul electrocardiografic*, se împart în 3 categorii:

1. Extrasistole nodale superioare, când complexul QRS (cu aspect normal) este precedat de o undă de depolarizare atrială negativă cu un interval P–R sub 0,12 s.

2. Extrasistole nodale medii în care nu se distinge unda P care este înglobată în complexul QRS.

3. Extrasistole nodale inferioare, la care unda de activare atrială succede complexului QRS, este negativă, înregistrată în intervalul S–T; intervalul R–P este mai mic de 0,20 s.

Clasificarea clasică (Zahn) semnalată nu este pe deplin adevărată, deoarece aspectul electrocardiografic nu depinde numai de localizarea focarului ectopic ci şi de capacitatea ţesutului joncţional de a conduce stimulul într-un sens sau altul. (vezi fig. 16)

Uneori nodul sinusal este descărcat ca în extrasistolele atriale şi se produce o pauză decalantă. Alteori, apare interferenţa cu un impuls sinusal, în joncţiunea atrioventriculară, când unda P atrială poate fi vizualizată. În această eventualitate apare o pauză compensatorie completă. Dacă interferenţa se produce în atrii, apar unde P fuzionate.

Conducerea retrogradă spre atrii poate fi normală sau se poate instala un bloc de diferite grade între joncţiune şi atrii (vezi capitolul Blocuri atrioventriculare) (vezi fig. 22).

Patogenia extrasistolelor supraventriculare. Este admis că uneori extrasistolele supraventriculare sunt expresia existenţei unui focar ectopic.

Acest focar presupune un grup de celule perisinusale, atriale sau joncţionale, care au la un moment dat o depolarizare rapidă diastolică, reuşind să preia conducerea cordului. Focarele ectopice pot fi lezionale (experimental sau în infarctele atriale) sau ectopia este favorizată de reducerea negativităţii maxime a potenţialului diastolic de pildă prin hipotermie sau distensie atrială (stenoză mitrală pentru AS sau cord pulmonar pentru AD).

Tratamentele cu aminofilină, digitală, catecolamine, au un potenţial aritmogen important.

Acizii graşi rezultaţi din lipoliza catecolaminică sau din infarctul de miocard au şi ei un rol aritmogen.

Tratamentul extrasistolelor supraventriculare. În majoritatea cazurilor nu este necesar tratamentul cu medicamente antiaritmice. Se administrează sedative sau se încearcă înlăturarea cauzelor: restricţie la alcool, cafea, reducerea dozelor în medicaţia antiastmatică, înlocuirea antidepresivelor triciclice cu tetraciclice, înlăturarea diiodotironinei (tratare doar cu tiroxină) la cei cu mixedem. Tratament medicamentos necesită extrasistolia sistematizată cu cuplaj fix, care poate declanşa tahicardii paroxistice, flutter sau fibrilaţie atrială.

Pot fi folosite drogurile din grupa I A sau I C, betablocante, blocante ale canalelor de calciu sau, mai rar, amiodaronă.

O atenţie specială trebuie acordată unor anumite situaţii clinice. Astfel, aritmia extrasistolică supraventriculară din infarctul de miocard (apărută, de obicei, prin suprasolicitare de presiune atrială stângă) beneficiază de tratament cu digoxină sau cu prudenţă chinidină, propafenonă, flecainidă sau propranolol.

La bolnavii cu stenoză mitrală cu cord compensat se poate întârzia intrarea în fibrilaţie atrială cu betablocante, verapamil, flecainidă sau chinidină.

BOALA NODULUI SINUSAL (sindromul sinusului bolnav – Sick Sinus Syndrome)

Funcţia esenţială a nodului sinusal este de a genera regulat impulsuri electrice. Această funcţie poate fi afectată, fie printr-o tulburare a automatismului nodului sinusal fie a conducerii sinoatriale.

Rezultatul este bradicardie sinusală, bloc sinoatrial, oprire sinusală şi uneori tahiaritmii de origine supraventriculară.

Etiologie. Cauzele disfuncției sinusale sunt foarte variate.

Disfuncția acută sinusală apare uneori în cursul infarctului acut de miocard, în crizele de angor spontan sau Prinzmetal, boli infecțioase, metabolice, chirurgie cardiacă, după conversia electrică a fibrilației sau flutterului atrial.

Disfuncția cronică apare cel mai adesea sub forma idiopatică, mai ales la vârstnici. Coronaropatiile sunt în cauză în 25% din cazuri, intervin și afecțiuni valvulare, amiloidoza, colagenozele, hemocromatoza, sindrom de QT lung congenital, boala Lev, boala Lenègre.

Disfuncția poate fi demascată de utilizarea digitalicelor sau antiaritmicelor.

Manifestările clinice constau într-o serie de simptome neurologice și cardiace, care sunt puțin caracteristice și adesea intermitente: sincope, lipotimii, vertij, palpitații, angor, fenomene de insuficiență cardiacă. În unele cazuri simptomele se rezumă la astenie, iritabilitate, dificultăți de concentrare, scăderea memoriei, de obicei apreciate ca manifestări determinate de vârsta înaintată a pacienților.

Examenul clinic relevă de obicei o bradicardie sinusală. Orice rărire marcată a ritmului cardiac în afara unui tratament capabil s-o explice (digitalice, betablocante, verapamil etc.) sau care nu cedează la întreruperea unui astfel de tratament, este suspectă de boala nodului sinusal.

Disfuncția sinusală se traduce de multe ori prin apariția de aritmii atriale, de obicei fibrilație, care are un caracter de ritm de substituție, constituind sindromul bradi-tahi.

Termenul final de evoluție a bolii este de multe ori FA cu ritm ventricular spontan rar dovedind și apariția suferinței nodului tawarian: boala binodală.

Electrocardiografie. Manifestările ECG sunt reprezentate de bradicardia sinusală, blocurile sino-atriale, oprirea sinusală, sindromul bradi-tahi.

– Oprirea sinusală intermitentă se distinge teoretic de blocul sinoatrial prin faptul că pauzele sinusale sunt fără relație aritmetică cu ciclul sinusal. Fără înregistrări intracavitare însă nu se poate face distincție între oprirea sinusală, blocul sinoatrial de gradul III sau paralizia atrială.

– Bradicardia sinusală cronică poate fi ușoară (50–59/min), moderată (40–49/min) sau severă (sub 40/min).

– Sindromul bradi-tahi este caracterizat prin perioade de bradicardie alternând cu tahicardie supraventriculară (flutter, FA, tahisistolie atrială).

Deseori la suferința sinusală se adaugă, probabil prin aceleași cauze, blocuri atrio-ventriculare (boală binodală) sau blocuri de ramură.

Diagnosticul bolii nodului sinusal este uneori extrem de dificil.

Este foarte util testul cu atropină. Dacă la administrarea de 1–2 mg i.v. ritmul atrial nu crește peste 85/minut, probabil că este vorba de boala nodului sinusal. Diagnosticul de certitudine comportă investigații electrofiziologice prin înregistrări intracavitare și stimulare endoatrială.

Există două metode de investigare: stimulare atrială overdrive timp de 30–60" și măsurarea timpului de recuperare sinusală la încetarea bruscă a stimulării sau emiterea de impulsuri la intervale din ce în ce mai mari după atriograma spontană și aprecierea timpului de conducere sinoatrială.

Tratament. Majoritatea cazurilor răspund satisfăcător la tratamentul medical. Dacă la proba cu atropină survine o oarecare accelerare a ritmului, se va administra extract de belladonă 0,02 g de trei ori pe zi (echivalent cu 1,5 mg

atropină sulfat). Cel mai eficace tratament medicamentos este hipopresolul 25 mg × 3/zi, dacă nu produce hipotensiune arterială excesivă. Drogul reduce efectiv timpul de recuperare sinusală. Indicația de implantare a unui pacemaker este dictată de bradicardia severă simptomatică sau de sindromul bradi-tahi. În ultima situație intervenția este justificată de imposibilitatea tratamentului farmacologic al aritmiilor atriale recurente la bolnavul neprotejat prin pacemaker. Evident, după implantare tratamentul aritmiilor se face în mod obișnuit. Fibrilația atrială din sindromul sinusului bolnav reprezintă o contraindicație absolută pentru defibrilarea chimică sau electrică.

TAHICARDIILE PAROXISTICE SUPRAVENTRICULARE

Tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) este o tahicardie ectopică cu ritm, în general, extrem de regulat cu alură ventriculară 160–220/min, constând dintr-o serie de mai mult de 3 extrasistole supraventriculare consecutive. QRS este în general îngust, dar pot surveni aberanțe ventriculare. Punctul de plecare al aritmiei poate fi atrial sau joncțional. Cele atriale au în principiu P anterograd legat de QRS, iar cele joncționale au un P retrograd, precedând, suprapunându-se sau urmând QRS-ul.

În practică recunoașterea P-ului este adeseori dificilă sau chiar imposibilă, precizarea formei sale și a legăturii cu QRS-ul necesitând trasee ECG sincrone și adeseori lungi. Tahicardia joncțională poate surveni pe ritm sinusal sau pe fibrilație atrială.

Etiologie. *La copil* TPSV apare uneori în cardiopatiile congenitale (la nou-născut sau în primele luni), în sindromul de preexcitație, chirurgia cardiacă (închidere defect septal ventricular sau atrial, tetralogia Fallot, anomalie Ebstein), cardita reumatismală, hemocromatoza secundară din talasemia majoră.

La adultul tânăr, predomină tahicardia paroxistică prin reintrare idiopatică (boala Bouveret), din cardiomiopatii virale, sindrom de preexcitație. *La vârstnici* etiologia dominantă este cardiopatia ischemică, cardiomiopatia dilatativă sau alcoolică, sau cardiomiopatia după tratamente cu citostatice (antraciclină peste 282 mg/m^2) sau iradiere cardiacă. TPSV poate apărea de asemenea după protezare valvulară, by-pass coronarian și tratament cu digoxină.

Tahicardia paroxistică supraventriculară este un termen util ca ipoteză de lucru, care include cel puțin următoarele entități clinico-electrofiziologice:

1. Tahicardia paroxistică joncțională reintrantă.
2. Tahicardia paroxistică atrială ectopică, cu sau fără bloc atrioventricular.
3. Tahicardia sino-atrială reciprocă sau atrială reciprocă.
4. Tahicardia joncțională ectopică.
5. Tahicardia paroxistică în sindroamele de preexcitație manifeste sau cu fascicul anormal permeabil numai retrograd (ocult).

Majoritatea cazurilor sunt constituite de TPSV reintrantă 70–90%, din care 2/3 cu reintrare în joncțiune și 1/3 prin tract by-pass. Cele cu reintrare în nodul sinusal sau miocardul atrial sunt rare (4%), iar din tahicardiile prin focar ectopic este comună numai cea atrială cu bloc atrio-ventricular (4%).

Tahicardia joncțională reintrantă (boala Bouveret) sau tahicardia paroxistică joncțională reciprocă.

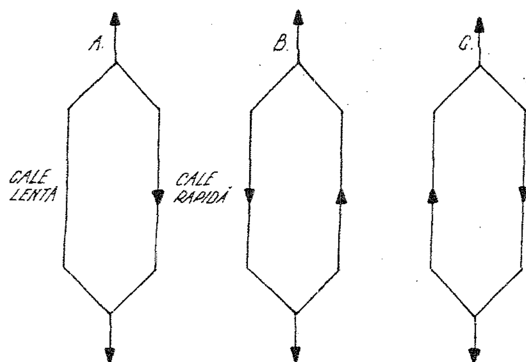


Fig. 6. – Mecanismul tahicardiei paroxistice joncționale reintrante.
A – Dualitatea căii joncționale atrioventriculare, conducere normală.
B – Tahicardie paroxistică joncțională de tip *slow-fast.*
C – Tahicardie paroxistică joncțională de tip *fast-slow.*

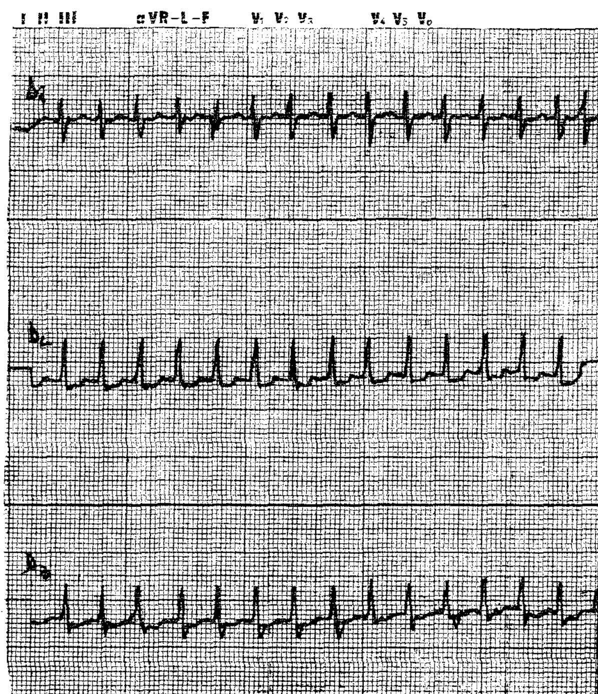


Fig. 7 – Tahicardie paroxistică joncțională reintrantă.
Frecvența ventriculară 195/min.

Este forma cea mai frecventă. Poate apărea în cardiopatii cronice sau cel mai frecvent la subiecți cu cord clinic normal.

Clinic accesul are debut brusc cu palpitații rapide și regulate, dispnee, stări lipotimice, anxietate. Ritmul ventricular este între 160–260/minut. Durata accesului este variabilă (secunde-zile), iar accesele se pot repeta la intervale de ore, zile sau luni. Accesele încetează spontan sau la manevre vagale și după oprire unii bolnavi au o emisie abundentă de urină (datorită hipersecreției de hormonul natriuretic atrial, consecutiv dilatației atriale).

Electrocardiografic se constată unele elemente care sugerează mecanismul reintrant:

– nu există fenomenul de „încălzire" la începutul accesului;

– primul P ectopic este deosebit de cele următoare care sunt retrograde (el este cel care „intră"). De obicei primul P–R al accesului este prelungit;

– nu apare bloc atrio-ventricular;

– un stimul ectopic prematur poate opri accesul, deci poate întrerupe circuitul reintrant, dar nu-i poate „schimba pasul";

– compresia sinocarotidiană sau altă manevră vagală poate opri accesul, dar nu apar unde P izolate „în serie" ca la tahicardia ectopică;

– oprirea accesului prin pacing este totdeauna posibilă.

Reintrarea se face printr-o dublă cale funcțională joncțională (disociația longitudinală a joncțiunii).

O cale conduce încet, dar are o perioadă refractară scurtă (calea alfa sau *slow*) și o altă cale care conduce repede dar are o perioadă refractară lungă (calea beta sau *fast*).

În timpul ritmului sinusal, conducerea stimulului electric se face pe cale rapidă.

Reintrarea nodală atrioventriculară este inițiată de o extrasistolă atrială, care găsește calea rapidă în perioada refractară și este transmisă spre ventriculi pe calea lentă. Între timp calea rapidă a ieșit din perioada refractară și impulsul se reîntoarce spre atrii pe această cale. De la atrii stimulul va fi din nou condus anterograd pe cale lentă, formându-se astfel un circuit de reintrare în joncțiune. Acest mecanism, numit „*slow-fast*" este cel mai frecvent.

Deoarece stimulul este recondus la atrii pe calea rapidă, depolarizarea atrială este simultană sau aproape simultană cu cea ventriculară. Unda P este cel mai adesea invizibilă, inclusă în complexul QRS. Când este totuși vizibilă ea urmează îndeaproape QRS-ul, în timpul accesului unda P fiind negativă, simulând unda S în II, III și a VF (stimul transmis caudo-cranial), iar RP' va fi mai scurt decât P'R.

În 10% din cazuri, circuitul reintrant este invers, stimulul fiind transmis anterograd pe cale rapidă și retrograd pe cea lentă (varianta „*fast-slow*"). În aceste condiții unda P este clar vizibilă, negativă în III, III și aVF, urmând QRS-ul. În timpul tahicardiei intervalul RP' este mai lung decât P'R. Această formă de tahicardie este de obicei inițiată de o extrasistolă ventriculară transmisă retrograd pe calea lentă.

Tahicardia atrială ectopică (tahisistolia atrială) apare în numeroase condiții patologice: infarct miocardic acut, cord pulmonar acut sau cronic, pneumonii, abuz de cafea sau alcool; cel mai comun factor etiologic este supradozajul digitalic acționând pe un anumit teren de deteriorare miocardică. De obicei, tahicardia indusă de digitală are un bloc atrioventricular 2/1, dar blocul poate fi variabil.

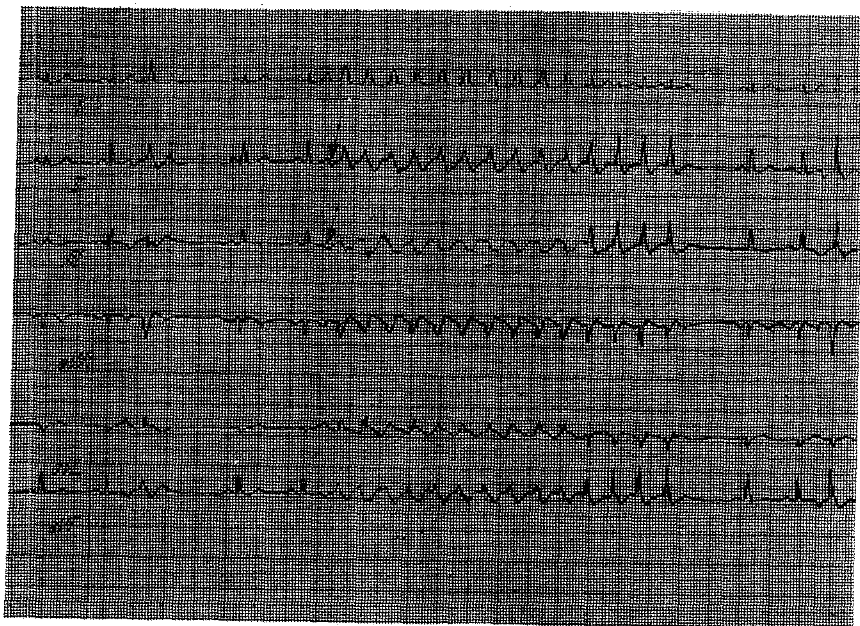


Fig. 8. – Tahicardie joncțională reintrantă cu conducere aberantă.
Accesul începe printr-o undă P retrogradă ↓. Al 2-lea și penultimul complex QRS sunt urmate de un P analog (retrograd) care induce o contracție ventriculară (ritm reciproc).

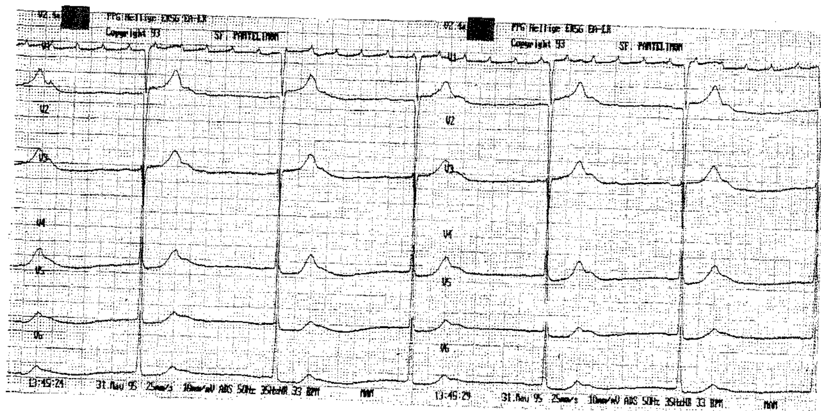


Fig. 9. – Tahicardie paroxistică atrială. Bloc AV gr. III tip A.
Intoxicație digitalică. Undele P rapide (187/min) se văd bine în V_1. Blocul AV este suprahisian.

În cazurile cu bloc 2/1 *simptomele cardiace* pot lipsi sau sunt discrete, dar pot fi prezente fenomenele digestive sau nervoase ale supradozajului digitalic. Clinic apar uneori ca o regularizare a ritmului, suspectă la un bolnav în fibrilaţie cronică, tratat cu digitală.

Sugestive sub *aspect electrocardiografic* pentru mecanismul ectopic, sunt următoarele:

– încălzirea (*warm up*) pacemakerului, adică accelerarea progresivă a ritmului la începutul accesului;

– toate undele P ectopice (P'), inclusiv primul din salvă, sunt identice între ele. Frecvenţa lor este de 180–240;

– un stimul prematur (extrasistolă atrială spontană sau prin stimulare endocavitară) nu opreşte accesul ci îi „schimbă pasul" *(reseting)* pacemakerului, exact cum o extrasistolă atrială acţionează asupra nodului sinusal în condiţii normale;

– unda P' anormală anterogradă (rar retrogradă) este în relaţie recognoscibilă cu QRS-ul următor.

De obicei tahicardia atrială are bloc 2/1 (rar 4/1) sau bloc variabil; există, rar, şi posibilitatea transmiterii 1/1.

Cu excepţia unor focare de excitaţie atriale inferioare P' este anterograd. Adesea accesul este precedat de extrasistole cu P' identic cu cele din acces.

În timpul compresiei sino-carotidiene, adesea apar unde P' „în serie" izolate, adică fără QRS, prin bloc AV, dar aritmia atrială însăşi nu este influenţată.

Stimulii ectopici spontani sau pacingul cu impulsuri rare nu opresc accesul.

Intervalele P'–P' au deseori oarecare variabilitate, deci ritmul este uşor neregulat.

Pe electrocardiograma endocavitară, unda H precede QRS.

Tahicardia atrială ectopică este adesea rezistentă la tratament, mai ales când este datorată alterărilor miocardice sau este digitalică.

Alte forme de tahicardii paroxistice supraventriculare. *Tahicardia sino-atrială reciprocă* – undele P din acces sunt asemănătoare cu cele ale ritmului sinusal. Tahicardia este iniţiată de o extrasistolă atrială cu P diferit, care produce un ecou sinusal sau determină accelerarea ritmului sinusal. Este uşor neregulată şi durează puţin.

Tahicardia prin reintrare atrială se produce printr-o reintrare în atrii prin disociaţia longitudinală a fasciculului interatrial Bachmann. Are o frecvenţă cardiacă foarte mare, deseori peste 200/minut. Nu poate fi oprită prin manevre vagale, care nu influenţează conductibilitatea prin peretele atrial. Poate fi oprită prin stimuli izolaţi.

Tahicardia atrială multifocală sau haotică este sigur ectopică, undele P fiind diferite ca formă şi distanţă faţă de R. Se întâlneşte adeseori în alterări severe de funcţia miocardică, hipoxie (cord pulmonar cronic) sau miocardite.

Tahicardia joncţională ectopică este extrem de rară la adulţi. La copii apare mai ales în legătură cu traumatismele sau intervenţiile chirurgicale pe cord, fiind o aritmie severă.

Tahicardia joncţională cu fasciculul accesoriu este dezvoltată la capitolul „sindromul de preexcitaţie".

Tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare. *Obiectivele tratamentului* sunt: 1. oprirea accesului; 2. rărirea ritmului ventricular, dacă accesul nu încetează; 3. prevenirea repetării aritmiei.

În acces, se încearcă manevre vagale: compresia sinusului carotidian din dreapta sau stânga, compresia globilor oculari, excitarea mecanică cu apăsătorul de limbă a vălului palatin, a pilierilor amigdalieni sau orofaringelui, manevra Valsalva.

Înainte de a se folosi medicamente antiaritmice este important a se stabili etiopatogenia tulburării de ritm. Apariția sa la un bolnav digitalizat ridică problema supradozajului drogului. Se va încerca să se stabilească prin anamneză, ECG anterioare sau pe traseul din timpul accesului dacă există un sindrom de preexcitație.

Starea clinică a cordului are o mare importanță în alegerea drogului. Medicul trebuie să facă o apreciere a funcției cardiace anterioare tahicardiei și să distingă din tabloul clinic deteriorarea hemodinamică indusă de aceasta. Multe dintre medicamentele antiaritmice potente au un efect inotrop negativ sau scad tensiunea arterială.

Tratamentul tahicardiei joncționale reintrante. Survenind cel mai adesea pe un cord normal, se pot folosi cu succes multe medicamente care întrerup circuitul reintrant la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare (crescând perioada refractară a căii alfa-lente).

Se începe cu manevrele zise „vagale“, menționate anterior, care sunt eficace în circa 40% din cazuri.

În caz de eșec al acestora, se va alege unul din următoarele medicamente, în raport și cu răsunetul hemodinamic al TPSV.

– Fosfobion (adenozină) 10 mg în 10 cm^3 ser fiziologic, intravenos. Nu se va folosi la bolnavi care sunt în tratament cu doze mari de dipiridamol, deoarece la aceștia metabolizarea adenozinei este redusă și se poate produce bloc AV gr. III sau oprire sinusală.

– Verapamil (Isoptin) 5–10 mg (1–2 fiole) intravenos. Se poate repeta după 10 minute, supraveghindu-se efectul drogului pe TA; nu se va administra la pacienții care au hipotensiune.

– Diltiazem 0,3 mg/kg în 2–3 minute intravenos. Se poate repeta la 30 de minute sau administra în perfuzie 0,2–1 mg/minut (0,0028–0,014 mg/kg/min) până la 300 mg/zi.

Numai excepțional adenozina sau blocantele de calciu enumerate administrate intravenos nu opresc accesul. Există și alte opțiuni terapeutice, care pot fi aplicate în raport și cu disponibilitatea drogurilor:

– Cedilanid 0,4–0,8 mg i.v., eventual repetat (0,4 mg) după 20 minute, sau Digoxină 0,25 mg, eventual repetată după o oră. Manevrele vagale pot opri aritmia după administrarea de digitală sau și după alte droguri.

– Flecainida i.v. 1–2 mg/kg (eficacitate peste 80%) sau 200–300 mg oral în doză unică (eficacitate 67%).

– Propafenonă 2 mg/kg, i.v. în bolus, eventual repetată după 10 minute (eficacitate 46,9%).

– Chinidină sulfurică 0,20 g la 1 oră, de 3–4 ori până la 0,800 g.

În caz de eșec se face conversie electrică, totdeauna eficace (se exclud pacienții cu tratament digitalic prealabil).

Când TPSV se însoțește de tulburări hemodinamice severe (hipotensiune importantă sau colaps, edem pulmonar acut), conversia electrică, fără tratament farmacologic anterior, reprezintă opțiunea terapeutică cea mai bună.

Pentru prevenirea recidivelor trebuie apreciat dacă este necesar un tratament

prelungit sau permanent cu antiaritmice. Prevenirea acceselor prin oricare din medicamentele antiaritmice este relativ nesigură. Eficacitatea în oprirea accesului *nu garantează și acțiunea profilactică sigură a drogului utilizat.*

În situația în care frecvența și durata acceselor impune un tratament preventiv, se pot administra: chinidină sulfurică 0,20 g × 3–4 ori pe zi; disopiramidă 100–150 mg la 8 ore; amiodaronă 200–400 mg pe zi; flecainidă 200 mg pe zi; propafenonă 150 mg la 8 ore; asociație chinidină+verapamil.

În rarele cazuri în care tahicardia repetitivă impietează confortul bolnavilor sau duce la cardiomiopatia aritmică se poate face ablație cu radiofrecvență a uneia din căile joncționale cu rezultate bune în 92% din cazuri.

Tratamentul tahicardiei atriale ectopice. Această aritmie apare cel mai adesea pe un cord patologic, în condițiile unui supradozaj digitalic. Dacă răspunsul ventricular este rapid (ceea ce se întâmplă foarte rar), se poate folosi cu grijă un blocant al canalelor de calciu pentru creșterea gradului de bloc atrioventricular.

Dacă se infirmă cu certitudine implicarea digoxinei în producerea tahicardiei se administrează digoxină i.v., până la suprimarea aritmiei sau controlul frecvenței ventriculare.

De obicei, frecvența ventriculară este medie (din cauza blocului atrioventricular) și tratamentul constă în: oprirea administrării digitalei, folosirea sărurilor de potasiu (clorură de potasiu 4–6 g/24 ore per os) și magneziu (aspartat de potasiu și magneziu – Aspacardin, Tromcardin 4–6 tb. pe zi) și a drogului de elecție, difenilhidantoină (Fenitoin) per os 15 mg/kg în prima zi și 7,5 mg/kg în a doua și a treia zi.

În situația în care răspunsul ventricular este foarte rar, soluția terapeutică cea mai bună este pacingul ventricular temporar. Se poate încerca administrarea de atropină intravenos 0,5–1 mg.

Tahicardia atrială ectopică din cursul infarctului de miocard se poate trata cu digoxină, chinidină sau blocante ale canalelor de calciu, cu prudență și apreciind funcția ventriculară, existența altor tulburări de ritm sau tulburări de conducere atrioventriculare sau intraventriculare coexistente.

Tahicardia sino-atrială reciprocă nu necesită de obicei tratament; dacă durata aritmiei este prelungită se preferă administrarea unui blocant al canalelor de calciu (i.v. sau p.o.).

Tahicardia prin reintrare atrială poate fi oprită prin blocante ale canalelor de sodiu: chinidină, disopiramidă, propafenonă; în ultimii ani se preferă flecainida (200 mg/zi).

Tahicardia haotică apare în condiții clinice grave, unde hipoxia sau insuficiența cardiacă contraindică multe din droguri. Se pot administra magneziu și potasiu, eventual verapamil, metoprolol.

Tahicardia joncțională ectopică se poate trata cu: propafenonă, chinidină, procainamidă, dar de multe ori este necesar tratament ablativ (fulgurare sau secțiune hisiană și implantarea unui pacemaker ventricular).

FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Definiție. FA se caracterizează printr-o depolarizare fragmentată, anarhică și permanentă a miocardului atrial, care generează contracții vermiculare 400–600/minut și pierderea funcției mecanice a atriilor. Activitatea ventriculară este

complet neregulată, corespunzând clinic aritmici complete, de obicei cu o frecvență de 120–160/minut.

FA cu ritm ventricular mediu sau rar se observă în special la bolnavii tratați cu droguri dromotrop negative (de obicei digitalice). În cazurile mai rare de bradiaritmie ventriculară spontană coexistă o tulburare de conducere AV, de obicei în cadrul sindromului de sinus bolnav (boală binodală).

Neregularitatea ritmului ventricular se datorează conducerii ascunse prin joncțiunea atrioventriculară. Aceasta este penetrată de unii din numeroșii stimuli atriali (până la un anumit nivel), ceea ce generează refractarități locale care interferă cu conducerea stimulilor următori.

În mod excepțional ritmul ventricular poate fi regulat prin asocierea cu bloc atrio-ventricular complet, tahicardie joncțională neparoxistică (TJNP), tahicardie ventriculară. În aceste cazuri atriile sunt în fibrilație, iar ritmul ventricular este corespunzător aritmiei asociate. Situațiile semnalate, dar în special TJNP, pot fi induse de intoxicația digitalică.

FA poate fi paroxistică sau cronică (persistentă). Forma paroxistică poate apărea la persoane fără o cardiopatie evidentă, uneori în legătură cu un consum de alcool. De obicei survine însă la cardiaci (coronarieni cronici, IM acut, valvulopatii mitrale).

La persoane normale FA poate avea o origină vegetativă:

1. Prin creșterea tonusului vagal (noaptea, postprandial); rărirea ritmului sinusal este însoțită de extrasistole supraventriculare și apoi apare fibrilația.

2. Prin stimulări simpatico-adrenergice (de exemplu, în efort, emoții, cardiotireoză). Accesul de fibrilație sau flutter este anunțat de salve de extrasistole supraventriculare.

Etiologie. *FA paroxistică* este adeseori indusă de o intoxicație alcoolică acută, stres psihic, abuz de cafea sau fumat sau de asocierea acestor factori. Ea poate fi declanșată de pneumonii la bătrâni (hipoxemie, hipercapnie), IM acut, cateterism cardiac, coronarografie, chirurgie cardiacă.

Unul sau mai multe episoade paroxistice preced de obicei instalarea fibrilației cronice.

FA cronică apare cu o incidență ridicată în: cardiopatia ischemică și/sau hipertensivă, vulvulopatii mitrale reumatismale (îndeosebi stenoza și dubla leziune mitrală), cardiotireoză, defect septal atrial tip *ostium secundum* la adulți, sindrom Eisenmenger, pericardită constrictivă, cardiomiopatii primitive și secundare, miocardite acute și cronice (inclusiv în colagenoze), pancardite, sindromul de sinus bolnav, sindromul W.P.W.

Etiologia pe departe dominantă, la persoane peste 50 de ani, este cardiopatia ischemică dureroasă sau nedureroasă. La persoane vârstnice FA apare adesea pe un cord aparent normal, dar etiologia ischemică este greu de exclus în aceste cazuri.

Cordul pulmonar cronic, valvulopatiile aortice izolate duc rar la FA cronică.

Mecanismul de producere. Trebuie deosebite mecanismul de inițiere și cel de întreținere.

Inițiator poate fi un stimul plecat dintr-un focar ectopic unic, stimuli din focare ectopice multiple, sau reintrarea unui impuls. Acesta este *tipul A* de inițiere a FA, cu debut prin 1–2 extrasistole supraventriculare (sau scăpări ventriculare transmise la atrii) precoce, care cad în faza de repolarizare a undei P precedente, deci în perioada vulnerabilă atrială. Același mecanism este implicat în FA din sindromul de preexcitație.

În *tipul B*, inițierea se face prin tahicardie, cu dezorganizarea progresivă a repolarizării miocitelor atriale, cu blocuri locale și variații în propagarea undei de repolarizare.

Mecanismul de întreținere este cel de microreintrare. Față de flutter-ul atrial, în care circuitul este individualizat și relativ lung, în FA mecanismul este de microreintrare, cu numeroase unde de depolarizare – fronturi multiple de excitație, impulsuri secundare, reintrări și interferențe.

Consecințele importante ale apariției și persistenței FA sunt: 1) tromboza atrială cu posibilitatea emboliilor sistemice sau pulmonare; 2) tulburări hemodinamice, dependente de creșterea frecvenței ventriculare, care îndeosebi în contextul unei insuficiențe cardiace poate duce rapid la o deteriorare hemodinamică; 3) pierderea pompei atriale care reduce debitul sistolic și debitul cardiac cu 10–30%. Consecințele pierderii pompei atriale sunt mai exprimate în caz de stenoză mitrală sau în condiții de disfuncție ventriculară diastolică (hipertrofii ventriculare importante, cicatrici postinfarct, cardiomiopatii restrictive etc.).

Tablou clinic. FA recent instalată, cu ritm ventricular rapid este de obicei percepută ca palpitații neregulate. Poate însă precipita crize de angină pectorală sau produce, foarte rar, sincope. Uneori, în decurs de ore sau zile, FA produce manifestări de insuficiență cardiacă stângă și apoi globală, cu atât mai repede cu cât cardiopatia subiacentă este mai severă.

FA cu ritm mediu sau rar – spontan sau obținut terapeutic – este adeseori asimptomatică. Ritmurile foarte rare pot duce la sindrom Adams–Stokes.

Semnul clinic caracteristic este ritmul complet neregulat cu bătăi cardiace inechidistante și inechipotente. Zgomotele cardiace sunt variabile ca intensitate, de la bătaie la bătaie. În general, zgomotul I este cel mai variabil, dar zgomotul II poate la unele bătăi să lipsească. Pulsul este și el inechidistant și inechipotent, existând unele sistole precoce care nu se însoțesc de undă pulsatilă. Astfel, cu cât ritmul ventricular este mai frecvent, cu atât mai multe bătăi nu se vor transmite la periferie, constatându-se așa-zisul „deficit al pulsului".

Undele „a" jugulare dispar. La frecvențe ventriculare foarte înalte sau foarte rare nu se percepe ușor neregularitatea ritmului cardiac. La efort însă, ritmul devenind mai frecvent, aspectele clinice ale fibrilației apar evidente.

La măsurarea tensiunii arteriale cifra pentru maximă este variabilă, ceea ce uneori este util pentru diagnostic.

Cauza regularizării ritmului la un bolnav cunoscut cu FA trebuie precizată electrocardiografic. Ea poate fi determinată de reinstalarea ritmului sinusal (excepțională în forma cronică), urmarea intrării în flutter atrial, tahicardie joncțională neparoxistică, tahicardie ventriculară, tahicardie atrială cu bloc, ritm idioventricular accelerat.

Aspect electrocardiografic. Trei semne sugerează fibrilația atrială: lipsa undelor P, aritmia ventriculară completă și apariția undelor „f".

1. *Lipsa undelor P.* Undele P pot lipsi însă și în alte tulburări de ritm, cum ar fi paralizia (electrică) atrială, pseudoparalizia atrială, blocurile sino-atriale, ritmul joncțional mediu (are însă intervalele R–R egale).

2. *Aritmia ventriculară completă.* Se poate confunda cu extrasistolele atriale sau joncționale frecvente, flutter atrial cu bloc variabil, disociație atrioventriculară intermitentă, ritm haotic atrial. Când există fibrilație atrială cu bloc atrioventricular, intervalele R–R sunt egale.

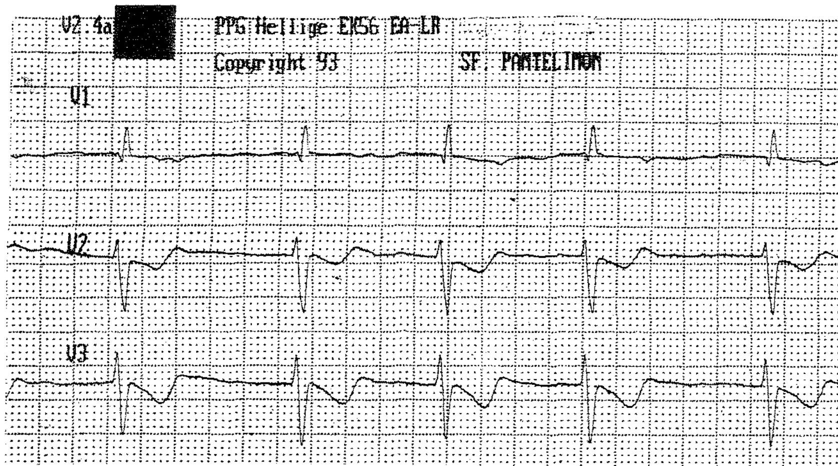


Fig. 10. – Fibrilație atrială.
Se remarcă neregularitatea completă a ritmului ventricular și undele f (în V_1)

Uneori secvența complexelor QRS înguste este întreruptă de complexe largi care pot traduce: extrasistole ventriculare, care au de obicei cuplaj fix și sunt urmate de o pauză lungă; aberanțe ventriculare: ele survin mai ales când un ciclu R–R scurt urmează unui ciclu lung (fenomenul Ashman). Complexele QRS sunt de tip bloc de ramură dreaptă (cu aspect trifazic RSR în V_1) și sunt urmate de o pauză scurtă.

3. Singurul semn patognomonic este *apariția undelor „f"* care sunt oscilații rapide, neregulate ale traseului dintre complexele ventriculare (400–600/minut) cu amplitudine mică și de obicei diferite între ele. Uneori aceste unde „f" nu sunt vizibile decât în anumite derivații, de obicei în DII, DIII, aVF, V1, V2R, sau în derivațiile esofagiene.

Diagnosticul diferențial clinic al FA se face îndeosebi cu:
– extrasistole atriale frecvente: deosebirea este uneori imposibilă, dar instalarea FA este de obicei iminentă;
– extrasistolele ventriculare frecvente sunt mai ușor de deosebit din cauza dedublării zgomotelor cardiace;
– flutterul atrial cu răspuns neregulat, în care rărirea ritmului ventricular la compresia sinocarotidiană este caracteristică.

Tratament. *Obiectivele tratamentului:*
1. Defibrilare, când este indicat și posibil.
2. Prevenirea recidivelor, a acceselor de FA repetitivă. Dacă acest lucru nu este realizabil, se urmărește ca accesele să aibă un ritm ventricular convenabil.
3. Dacă nu este posibilă conversia la ritmul sinusal, coborârea frecvenței ventriculare și îmbunătățirea toleranței la efort.
4. Prevenirea emboliilor.

Alegerea metodelor terapeutice trebuie să țină seama de durata fibrilației, tipul acesteia, alura ventriculară, afecțiunea cardiacă, disfuncția ventriculară.

Indicațiile defibrilării sunt:
– FA care produce deteriorarea hemodinamică
– FA pe cord normal
– FA în stenoza mitrală (acces paroxistic)
– FA cu ritm ventricular necontrolabil
– FA în cadrul unui sindrom WPW
Contraindicațiile defibrilării sunt:
– Fibrilația atrială cu ritm spontan rar (risc de nereluare a activității sinusale), care presupune o boală binodală.
– Fibrilația atrială apărută pe un cord cu importantă dilatație atrială sau ventriculară stângă.
– Fibrilația atrială mai veche de un an.
– Fibrilația atrială cu tromboză în AS.
– Fibrilația atrială ce asociază ritm joncțional accelerat, bloc atrio-ventricular de gradul III, ritm idioventricular.
Amânarea defibrilării se face:
– Când fibrilația s-a instalat de peste 5–7 zile se aplică tratament anticoagulant 2–3 săptămâni, înaintea defibrilării, pentru a nu se declanșa o embolie sistemică cu punct de plecare un tromb atrial stâng. Dacă ecocardiografia esofagiană exclude existența trombului atrial, unii autori recomandă defibrilarea fără protecție de anticoagulante.
– Când fibrilația atrială are un ritm ventricular foarte rapid, cu evidentă disfuncție ventriculară stângă, se dă prioritate tratamentului de rărire a ritmului ventricular, administrându-se tratament digitalic.

Tratamentul digitalic în accesul recent de fibrilație se face prin administrarea intravenoasă 0,50 mg digoxină, doză care se poate repeta întreagă sau jumătate după 2–3 ore și eventual după alte 12 ore (1–1,5 mg/24 ore). Digitalizarea se poate face și pe cale orală în doze echivalente, ținând seama că biodisponibilitatea preparatului este de circa 60%. Pentru betametildigoxină sau digitoxină este de 90–100%.

În caz de persistență a fibrilației se va administra digoxină 0,25–0,5 mg/zi ca doză de întreținere, urmărind ca frecvența ventriculară în repaus fizic să fie convenabilă. Se impune prudență la bolnavii cu mixedem, febră, cord pulmonar cronic.

În eventualitatea conversiei electrice ulterioare, se impune oprirea administrării digoxinei cu minimum 48 ore înainte.

Dacă se optează pentru tratament digitalic cronic, se tatonează doza de întreținere după alura ventriculară. Dacă bolnavul se tahicardizează mult la efort (peste 120/min.), se poate asocia cu prudență un betablocant (propranolol, labetalol) sau un blocant al canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem). Trebuie avut în vedere, că atât betablocantele, cât și blocantele de calciu sunt inotrop negative. Administrarea exclusivă a acestor droguri în fibrilația atrială poate fi indicată doar atunci când fibrilația atrială apare la un subiect cu funcție ventriculară normală, situație de altfel destul de rară (stenoză mitrală fără insuficiență ventriculară dreaptă, hipertiroidii).

Defibrilarea se poate face *chimic* sau *electric.*

Metoda farmacologică de defibrilare utilizează mai multe tipuri de medicamente.

Ea se poate face clasic cu chinidină sulfurică 0,20 g la 6 ore în prima zi; în caz de eşec 0,20 g la 4 ore, nedepăşindu-se doza de 1,6 g/zi. Alte droguri folosite sunt disopiramida 600–1000 mg/zi sau procainamida. Eficacitatea defibrilării cu aceste droguri este de 65–75%. Inconvenientul folosirii lor este acela că dacă defibrilarea nu reuşeşte alura ventriculară creşte pentru că au acţiune vagolitică asupra joncţiunii (anti M2).

Alte droguri intrate mai recent în practică: flecainida, propafenona, amiodarona, sotalolul, asigură o rată de defibrilare superioară.

TABELUL XIII

Droguri indicate în fibrilaţia atrială

Drog	*Defibrilare*	*Tratament de rărire a ritmului ventricular în FA*	*Tratament de prevenire a acceselor de FA*	*FA în WPW*
Chinidină sulfurică	0,20g×6 oral	–	0,20 g la 6 sau 8 ore	–
Procainamidă	1,25 g + 0,5–1 g la 2 ore (maxim 5 g în 24 ore)	–	1 g la 4–6 ore	–
Propranolol	–	40–60 mg/zi	–	–
Verapamil	5–10 mg i.v.	80–120 mg/zi	120–240 mg/zi	–
Disopiramidă	200–1 000 mg oral; 2 mg/kg i.v.	–	100–150 mg la 6 ore	–
Propafenonă	1–2,5 mg/kg i.v.	–	600–900 mg/zi	da
Flecainidă	1–2 mg/kg i.v; 200–300 mg per os în doză unică	–	200 mg/zi	da
Digoxină	–	0,25–0,50 mg/zi	–	–
Amiodaronă	300 mg i.v. (5–10 mg/kg)	100–200 mg/zi	100–200 mg/zi	da

Flecainida administrată intravenos are o eficacitate de 60–90%, dar fiind inotrop negativă este contraindicată la bolnavii cu funcţie ventriculară alterată. Are avantajul că se poate administra şi oral, 300 mg în doză unică. Eficacitatea este mare şi la cei care nu au răspuns la chinidină şi actualmente este preferată acesteia, mai ales că se poate asocia fără risc digitalei. Astfel, 300 mg flecainidă per os asociată cu 0,5 mg digoxin I–V pare a fi schema optimă de defibrilare. Avantajul asocierii cu digoxină previne eventuala frecvenţă ventriculară înaltă.

Propafenona 2 mg/kg corp în 10 minute, intravenos, are succes în 71% din cazurile când fibrilaţia s-a instalat de mai puţin de 48 ore, dar realizează conversia ritmului doar în 26% din cazuri în fibrilaţia cronică.

Ea reduce însă frecvenţa ventriculară chiar dacă fibrilaţia persistă, dar are efect inotrop negativ. Administrată pe cale orală 600–900 mg pe zi previne accesele de flutter sau fibrilaţie atrială la aproximativ 1/2 din pacienţi (prima lună) şi 40% la 6 luni, fără efecte secundare severe.

Amiodarona restabileşte ritmul sinusal între 48–81% din cazuri şi este relativ netoxică pe scurt timp. Ca şi propafenona, are o acţiune de rărire a frecvenţei ventriculare, chiar dacă fibrilaţia persistă. În administrare intravenoasă 300 mg (5–10 mg/kg) poate deprima funcţia ventriculului stâng. În administrarea orală, pentru prevenirea acceselor, nu are efect inotrop negativ, dar efectele secundare în timp pot fi importante.

Sotalolul este eficace în asociere cu digoxina sau disopiramida la cei care fac fibrilaţie după by-pass cardiopulmonar.

Electroconversia. Este cel mai adesea urmată de restabilirea ritmului sinusal, dar rezultatele pe termen lung arată că numai 15–50% din bolnavi păstrează ritmul sinusal după un an. Predictiv pentru reintrarea în FA sunt: dimensiunile AS mai mari de 45 mm, durata FA peste 3 luni şi creşterea undei A pe ecocardiograma Doppler cu mai puţin de 10% la 24 ore după reconvertirea în ritm sinusal.

După reconvertire, creşterea debitului cardiac se face progresiv şi relativ târziu (în circa 28 de zile), timp în care fluxul diastolic mitral tinde să se normalizeze. Se presupune că musculatura atrială devine eficientă în acest interval.

Cardioversia se efectuează sincronizat (pentru a preveni apariţia FV), folosindu-se curent continuu care determină depolarizarea transtoracică a inimii. Se aplică şoc electric de 100 W/s până la 400 W/s, crescându-se intensitatea şocului progresiv, în caz de insucces. Este necesară o anestezie de scurtă durată cu Diazepam 5–10 mg i.v. În caz de fibrilaţie mai veche de un an, în caz că s-a mai făcut o cardioversie şi ritmul sinusal este mai rar de 60/min sau dacă s-au administrat droguri antiaritmice, este necesară administrarea prealabilă de atropină 1–2 mg. Revenirea la ritm sinusal se face adesea după un prim şoc electric, timp în care apar ritm joncţional, salve de extrasistole atriale, tahicardie atrială haotică.

Complicaţiile electroconversiei pot fi: edemul pulmonar acut, emboliile sistemice, semne ECG de infarct, creşterea enzimelor serice de citoliză musculară. Când bolnavul este digitalizat, electroconversia poate induce tahicardii venticulare, digitala scăzând pragul pentru aritmii ventriculare. Dacă electroconversia are indicaţie urgentă şi bolnavul este digitalizat este necesar să se administreze înainte de şocul electric un medicament care să prevină creşterea excitabilităţii ventriculare, lidocaina 50–100 mg sau aceleaşi doze de procainamidă sau difenilhidantoină. Şocurile electrice folosite în acest caz vor fi cu energie scăzută, începându-se cu 50 jouli. Administrarea de atropină înaintea conversiei previne nereluarea activităţii de pacemaker a nodului sinusal şi bradicardiile post-conversie.

Anticoagulantele se menţin cel puţin o lună după electroşoc, mai ales în caz de: infarct recent, valvulopatii mitrale, cardiomiopatii, proteze valvulare, antecedente de embolie.

Prevenirea recurenţelor acceselor de FA. Menţinerea în ritm sinusal după chimio- sau electroconversie, presupune un tratament antiaritmic. Nici un antiaritmic nu este actualmente acreditat ca absolut sigur. Mai mult, în aceste situaţii au fost observate multe efecte proaritmice.

Durata tratamentului antiaritmic de prevenire este variabilă: de scurtă durată (1–3 săptămâni) la persoane cu FA paroxistică sau recentă, pe cord normal sau fără factori de recidivă, până la durată nedeterminată (de ex. stenoză mitrală, CMHO, valvulopatii aortice).

Chinidina este dovedită ca eficace în prevenirea recurențelor de FA, dar are o importantă acțiune proaritmică și unele morți subite au fost considerate ca fiind probabil datorate acesteia (2%). Aritmii ventriculare severe au fost atribuite și disopiramidei, propafenonei, amiodaronei și flecainidei.

Tratamentul anticoagulant în fibrilația atrială cronică este obligatoriu dacă bolnavul are stenoză mitrală sau a fost demonstrată ecografic prezența trombilor atriali. De asemenea, el trebuie aplicat la toți bolnavii în fibrilație care au avut un accident embolic.

Dacă bolnavul este în fibrilație atrială de câțiva ani, nu a avut nici un episod de boală tromboembolică și are vârsta peste 70 ani, se pune problema beneficiului tratamentului cu antivitamine K, față de riscul hemoragic (circa 6%).

Tratamentul antiagregant plachetar nu are valoare în prevenirea emboliilor sistemice în afara bolnavilor protezați valvular.

Cu toate controversele legate de efectele proaritmice, prevenirea recurențelor de FA, se poate face eficient cu flecainidă (200 mg/zi), amiodaronă (încărcare 6–10 g în 7–10 zile, apoi doză de întreținere 200–300 mg/zi) sau chinidină asociată cu propranolol.

Asocierea digitalicelor la medicația antiaritmică este uneori justificată pentru a preveni răspunsul ventricular rapid în caz de recidivă aFA.

Verapamilul, diltiazemul pot fi folosite pentru prevenirea acceselor, dar ca și chinidina și amiodarona, pot crește nivelele plasmatice ale digoxinei. Asocierea lor cu digoxina poate induce o bradicardie nocturnă până la 30–40/minut.

Prevenirea FA pe cord indemn datorită creșterii tonusului vagal beneficiază de tratament cu flecainidă, disopiramidă, propafenonă sau amiodaronă, cea datorită creșterii tonusului simpatic se previne cu betablocante sau chinidină.

În cazul în care nu s-a reușit defibrilarea chimică sau electrică, sau recurențele de FA sunt numeroase, este mai înțelept să se facă tratament cu digitală, asociată sau nu cu betablocante sau verapamil.

Fibrilația atrială în „boala nodului sinusal". Boala nodului sinusal se asociază cu accese repetitive de FA alternând cu bradicardie sau oprire sinusală. Tratamentul antiaritmic al accesului sau de prevenire a recurențelor este riscant, dacă bolnavul nu este protejat prin implantarea unui pacemaker.

Tratamentul invaziv al FA. În situațiile excepționale în care frecvența cardiacă în FA este greu de stăpânit medicamentos și prejudiciază starea hemodinamică a bolnavului sau accesele paroxistice sunt foarte frecvente, se poate apela la tratamentul invaziv.

1. *Aplicarea de energie de radiofrecvență* în partea posterioară sau medioseptală a atriului drept, lângă ostiumul sinusului coronar. După circa 11 ședințe se constată la 74% din pacienți scăderea frecvenței ventriculare fără a se crea un bloc al fasciculului His sau a joncțiunii atrio-ventriculare.

2. *Ablația fasciculului His* prin șoc electric sau prin unde de radiofrecvență. Concomitent se plantează un pacemaker ventricular; intervenția lasă însă etajul atrial în fibrilație cu posibilitatea dezvoltării trombilor intraatriali și manifestării embolice.

3. *Operația „coridor"* se efectuează prin izolarea chirurgicală a unui coridor între nodul sinusal și cel atrioventricular, separându-se astfel un fascicul care permite transmiterea excitației sinusale la nodul tawarian fără a se mai putea dezvolta circuitele de reintrare, specifice fibrilației. Dezavantajul metodei constă în faptul că deși cordul este în ritm sinusal, țesutul atrial din afara coridorului rămâne în fibrilație sau este paralizat electric și mecanic de unde ineficiența *contractilă atrială și posibilitatea dezvoltării trombilor intraatriali.*

4. *Operația „labirint" (maze)*, este o perfecționare a operației coridor. Se fac mai multe incizii atriale care pe de o parte izolează un coridor nod sinusal-nod atrioventricular, dar se separă și fascicule atriale care să conducă excitația la atrii, dar împiedicând formarea de microcircuite de reintrare. Numărul și felul inciziilor diferă de la echipă la echipă, dar rezultate foarte bune se asigură la un număr de 70–80% din cazuri.

FLUTTERUL ATRIAL

Definiție. Flutterul atrial este o aritmie caracterizată printr-o tahiaritmie atrială regulată cu frecvență (ritm) de 220–320 pe minut dar cu ritm ventricular regulat sau neregulat, în raport cu gradul și variabilitatea blocului AV. Cel mai adesea frecvența ventriculară este regulată, aproximativ 150/min, corespunzând unui bloc 2/1. Spre deosebire de FA, în flutterul atrial fiecare undă de excitație cuprinde întreg atriul.

Etiologie. Apare foarte rar pe cord indemn, uneori în relație cu consum exagerat de alcool, cafea, fumat sau stres psihic.

Cel mai adesea apare pe cord patologic: cardiopatie ischemică cronică, IM acut, valvulopatii mitrale, cardiopatie hipertensivă, boli congenitale cardiace, cardiomiopatii, embolii pulmonare, intervenții chirurgicale pe cord, hipertiroidism, supradozare digitalică.

Mecanismul de producere. *Ipoteza centrului ectopic a fost părăsită în* favoarea celei a undei circulare. Reintrarea este indusă de o extrasistolă atrială. Circuitul, a cărui anatomie nu este complet precizată – include o încetinire a conducerii – substratul aritmogen – situată în atriul drept, a cărei ablație suprimă aritmia. Recent s-a demonstrat că în circuitul stimulului în flutterul atrial este cuprins țesutul atrial dintre vena cavă inferioară și valva tricuspidă. Acest fapt sugerează că inelul muscular din jurul orificiului venei cave inferioare poate fi sediul circuitului reintrant.

În flutterul tip I, circuitul caudocranial are hiatus excitabil lung și în tipul II hiatus scurt. Tipul I poate fi oprit prin stimuli rari, iar tipul II numai prin overdriving.

Manifestări clinice. În flutterul atrial, din cauza frecvenței ventriculare rapide pacienții pot avea: palpitații, amețeli, anxietate, astenie, lipotimii, sincope, dispnee, dureri anginoase. Dacă tulburarea de ritm este persistentă poate antrena sau accentua manifestările de insuficiență cardiacă.

La examenul clinic cel mai adesea ritmul ventricular este regulat, în jur de 150/min (cu variații între 130–175/min), dar poate fi neregulat. Uneori ritmul ventricular este 75/min, fix în repaus.

La examenul jugularelor se văd uneori undele „a" rapide și regulate. La compresia pe sinusul carotidian sau pe globii oculari, ritmul ventricular se

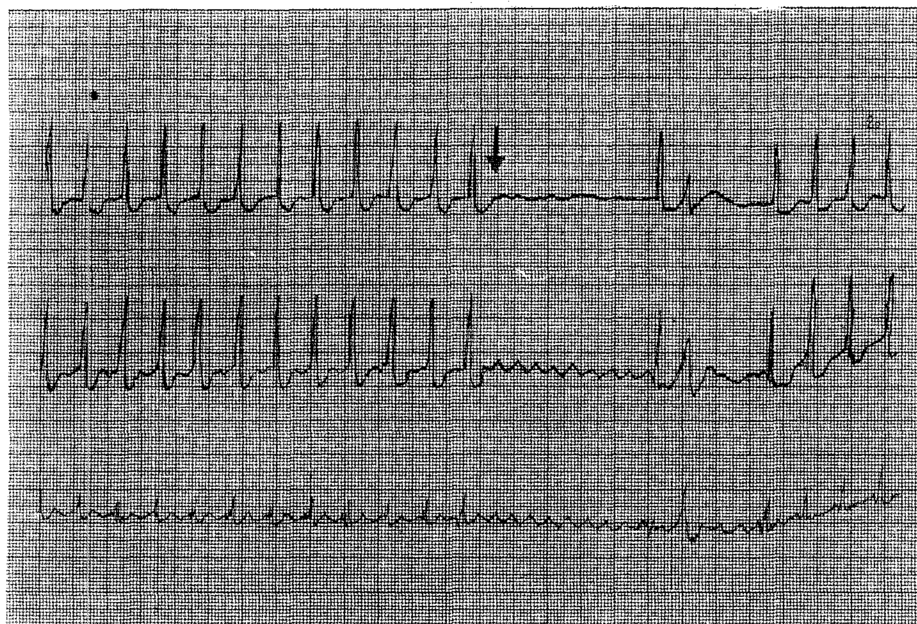


Fig. 11. – Flutter atrial 2/1.
Săgeata indică începutul compresiei sinocarotidiene care determină asistolă ventriculară. În timpul acesteia apar clar undele F (aspectul de „dinţi de fierăstrău"). ESV după primul QRS supraventricular, care urmează compresiei sinocarotidiene.

răreşte de la 150/min la 75/min, sau apare o pauză prelungită pentru ca apoi, la întreruperea manevrei, ritmul ventricular să reia alura dinaintea compresiei. Răspunsul la compresie pe sinusul carotidian, este un semn clinic valoros, dar el poate lipsi, mai ales în flutterul atrial impur cu răspuns ventricular neregulat.

La efort, ritmul ventricular creşte brusc, se dublează (de la 75 la 150 sau de la 150 la 300) sau nu se obţine nici o modificare a ritmului cardiac de bază.

Electrocardiograma. Elementul caracteristic este existenţa undelor „F", asemănătoare cu dinţii de fierăstrău. Aceste unde reprezintă atât depolarizarea cât şi repolarizarea atrială şi au frecvenţa în jur de 300/min (200–320/min).

Uneori, la bolnavii trataţi anterior cu chinidină sau flecainidă undele F pot avea un ritm mai rar (130–200/min). Aspectul acestor unde variază de la conducere la conducere, dar în acelaşi derivaţie au frecvenţă, formă şi mărime constantă.

Aspectul atriogramei este o succesiune de unde, cu pantă ascendentă rapidă şi descendentă lentă, fără linie izoelectrică între ele. Undele F durează 0,12–0,15 s ceea ce sugerează o tulburare de conducere intraatrială. Amplitudinea undelor este în general mică de la abia vizibilă la 3 mm.

La tipul obişnuit de flutter atrial, sau tipul I, vectorul undei F este caudo-cranial şi undele negative se observă mai bine în DII, DIII şi avF. În V_1 versantul ascendent este abrupt şi cel descendent mai lent. În tipul rar de

flutter, sau tipul II, vectorul este cranio-caudal, undele F sunt pozitive în III, II, aVF şi versantul lent este pozitiv.

Există forme de flutter la care undele F sunt foarte mici şi răspunsul ventricular rapid le face de neobservat. Înregistrarea ECG în timpul compresiei sinusului carotidian, rărind alura ventriculară face posibilă vizualizarea lor. În derivaţiile unde undele F se văd foarte bine, ele se suprapun intervalului S–T şi T–Q, pe care le deformează.

Complexele QRS cu aspect nemodificat (normal), se găsesc într-un anumit raport cu undele F, de obicei 2/1 sau 4/1. Oprirea unuia din două impulsuri atriale în joncţiune se face prin refractaritatea normală. Când ritmul ventricular este 4/1, există un bloc atrioventricular de obicei digitalic. Ritmul 1/1 este întâlnit foarte rar, dar este sever şi diagnosticul este dificil. Poate apărea la copii, în hipertiroidism, în sindrom de preexcitaţie şi în cazul administrării de chinidină.

Flutterul atrial se poate asocia cu disociaţia atrioventriculară prin bloc cu ritm ventricular bradicardic regulat. În aceste cazuri nu există un raport fix între F şi QRS.

Rar alternează bloc 4/1 cu 2/1, determinând un ritm pseudo-bigeminat. Uneori blocul este variabil, determinând aritmie completă.

Flutterul atrial se poate combina cu tahicardie joncţională neparoxistică, cu alura ventriculară mai mare de 60/min, datorită unei disociaţii complete sau incomplete. F–R poate fi prelungit constant 0,24–0,46 s, prin conducere ascunsă a stimulilor atriali precedenţi prin joncţiune.

În caz de frecvenţă ventriculară mare, pot apărea conduceri aberante, iar în caz de ritm ventricular rar, scăpări ventriculare. Extrasistolele ventriculare sunt foarte rare în flutterul atrial.

Diagnosticul diferenţial electrocardiografic se face cu fibrilaţia atrială cu unde mari (dar frecvenţa atrială este peste 400/min), tahisistolia atrială cu bloc, tahicardie paroxistică supraventriculară sau ventriculară.

Evoluţia şi prognosticul bolnavilor depind de durata accesului, frecvenţa ventriculară, de afecţiunea cardiacă şi răsunetul ei hemodinamic şi de răspunsul la tratament.

Tratament. *Obiectivele tratamentului*: restabilirea ritmului sinusal sau, dacă aceasta nu este posibilă, rărirea ritmului ventricular sau transformarea flutterului în FA, aritmie mai uşor controlabilă.

Dacă bolnavul nu a fost digitalizat recent, se recomandă *electroconversia de urgenţă,* considerată ca tratament de elecţie. Se foloseşte defibrilatorul cu sincronizare, cu administrarea de energii mici 25–50–100 W/s. Eficienţa electroconversiei este superioară oricărui tratament medicamentos (90–100%). Se poate folosi în toate eventualităţile clinice, chiar la bolnavi cu infarct acut de miocard sau tulburări de conducere intraventriculară. La energii sub 100 W/s electroconversia se poate face şi fără anestezie.

Flutterul atrial tip I se poate converti, de asemenea, prin *pacing atrial* cu frecvenţă redusă sau overdriving (cu frecvenţă cu 15–25% mai rapidă decât a flutterului).

Dacă nu există posibilităţi de electroconversie se va face *digitalizarea rapidă*. Aceasta poate avea trei urmări:

1. Conversia (probabil spontană), în ritm sinusal.

2. Transformarea flutterului în fibrilație atrială. Aceasta se poate ulterior converti spontan, medicamentos sau electric, bolnavul poate rămâne însă în fibrilație cronică, controlându-se ritmul ventricular.

3. Persistența flutterului dar cu bloc atrioventricular mai mare. În această eventualitate se poate încerca conversia la ritm sinusal.

Rezultate mai bune se obțin cu amiodaronă (eventual asociată cu diltiazem) parenteral, sau cu propafenonă. Eficiența nu depășește 70%.

Flutterul digitalic, sau presupus digitalic, se tratează cu propranolol i.v. 3–5 mg, la care se adaugă clorură de potasiu per os. Tot propranololul este medicația de elecție în flutterul din hipertiroidie (sau verapamil la cei cu astm bronșic asociat).

Accesele repetitive de flutter sunt foarte rare, de obicei evoluând spre FA.

Pentru conversia flutterului atrial la ritm sinusal nu este necesară anticoagularea.

În *prevenirea acceselor de flutter*, nici un drog nu atinge măcar eficiența de 50%. Cel mai util pare a fi sotalolul 160–480 mg/zi (efect 40–50%), dar se mai pot folosi amiodarona 300 mg/zi, propranololul 60–100 mg/zi, chinidina sulfurică 0,20 g × 3 sau 4 pe zi, disopiramida 300–400 mg/zi (la bolnavi fără insuficiență cardiacă). Dacă accesele de flutter survin pe un cord cu disfuncție ventriculară, este preferabilă digitalizarea cronică pentru ca eventualele accese de flutter să aibă o alură ventriculară convenabilă.

În cazuri severe, cu accese frecvente de flutter atrial, prost tolerate, cu repercusiuni importante hemodinamice, se poate recurge la fulgurație endocavitară sau aplicarea de curenți de radiofrecvență în regiunea ismului cavo-tricuspid, sau se poate implanta un electrostimulator demand.

SINDROMUL DE PREEXCITAȚIE VENTRICULARĂ

Preexcitația ventriculară este definită prin activarea prematură a unei părți sau a întregului miocard ventricular printr-un impuls supraventricular. Activarea prematură se face prin conexiuni sau căi accesorii de conducere care o scurtcircuitează pe cea normală nodohisiană. Căile accesorii sunt constituite din fibre miocardice de lucru atriale având viteza de conducere mai mare și perioada refractară mai scurtă decât structurile nodohisiene. Ele pot conduce excitația atât ortodromic cât și antidromic (iar unele exclusiv antidromic).

Pacienții cu sindrom de preexcitație ventriculară au adeseori tahicardii paroxistice prin reintrare. Faptul apare mai pregnant atunci când o tahicardie paroxistică supraventriculară reciprocă sau o FA este tratată cu medicamente ce accelerează conducerea prin calea accesorie (ex. digitalicele).

Fasciculul accesoriu poate fi unic sau multiplu. Este vorba de structuri congenitale care pot rămâne latente, dar devin deseori funcționale sub acțiunea unor factori diferiți.

Căile accesorii sunt de *mai multe tipuri:*

1. Fasciculul atrio-ventricular Kent

2. Fasciculul care leagă atriul de zona distală a nodului atrio-ventricular sau de fasciculul His – fibre James.

3. Căi nodoventriculare

4. Fibre hisio-ventriculare (fibre Mahaim)

5. Conexiuni multiple.

I. **Preexcitația ventriculară prin fascicule Kent. Sindrom Wolff–Parkinson–White.** Reprezintă forma cea mai frecventă și cea mai caracteristică a preexcitației ventriculare.

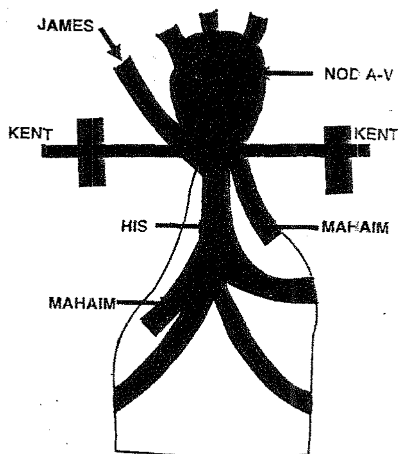


Fig. 12. – Reprezentare schematică a joncțiunii atrio-ventriculare normale și a fasciculelor accesorii.
Sunt figurate: 2 fascicule Kent, fibrele James și fibrele Mahaim.

Prevalența exactă a sindromului WPW este dificil de estimat deoarece anomalia electrocardiografică este intermitentă și există forme mascate sau ascunse, revelându-se doar la explorări electrofiziologice. În principiu se apreciază frecvența sa la 0,15 din populație. De cele mai multe ori sindromul apare pe cord indemn.

Sindromul poate fi descoperit printr-o înregistrare ECG de rutină sau în urma unor aritmii.

Electrocardiograma este modificată caracteristic. Stimulul sinusal determină complexe QRS de fuziune, ventriculii fiind activați în parte prin fasciculul Kent (unde delta) și în parte pe calea normală a joncțiunii AV.

Intervalul P–R (P–Q) este scurtat ($\leq$0,12 secunde) cu un timp egal cu unda delta, iar complexul QRS corespunzător prelungit.

Aspectul de preexcitație poate fi permanent sau intermitent. Unele fascicule Kent sunt funcționale numai retrograd, ECG în afara acceselor tahicardice fiind normală (WPW ascuns).

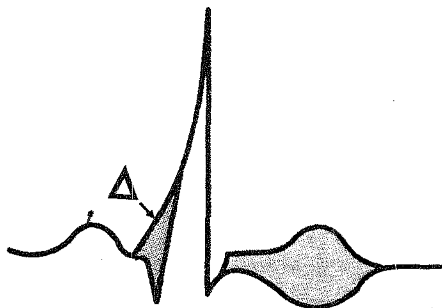


Fig. 13. – ECG în sindromul de preexcitație tip WPW, comparativ cu ECG ideală normală.
Săgeata indică unda Δ.

Depistarea undei delta are o mare valoare diagnostică. Durata ei este de 0,04–0,06 secunde şi arată ca o deflexiune ascendentă (sau descendentă), îngroşată, uneori „în trepte".

Porţiunea din masa ventriculară excitată pe cale anormală este variabilă, la limită putând include totalitatea acesteia. Cu alte cuvinte, în ultima eventualitate complexul QRS este compus numai din unde delta (preexcitaţie majoră).

Poziţia fasciculului Kent este diferită, ceea ce modifică morfologia EGC, permite o clasificare topografică şi influenţează demersul terapeutic invaziv.

Există algoritmuri cu poziţionarea fasciculului Kent după derivaţiile ECG de suprafaţă unde se constată unda delta[1].

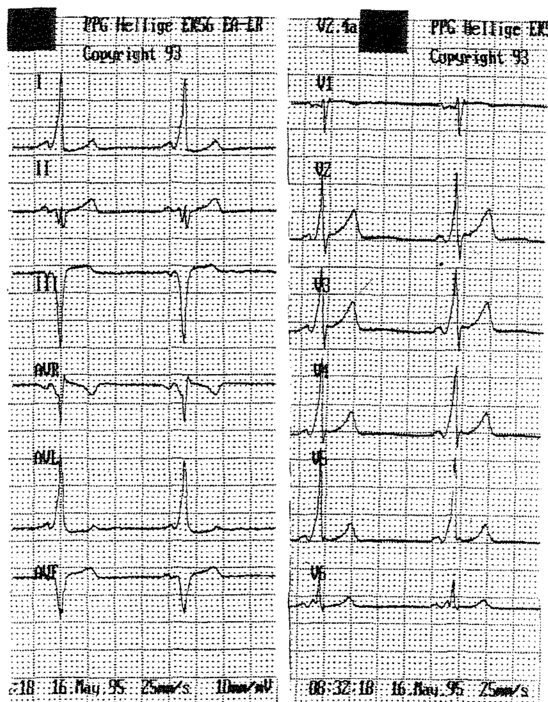


Fig. 14. Sindrom WPW.
Fasciculul Kent localizat septal drept.
A. Traseu de bază A.

În practică se întrebuinţează încă clasificarea simplă a lui Rosenbaum (1945) bazată pe morfologia QRS în V1, V2 şi VE:

Tipul A – caracterizat prin undă R exclusivă sau predominantă în aceste derivaţii (preexcitaţie ventriculară stânga).

[1] Pentru amănunte privind localizarea topografică vezi Fitzpatrick şi colab., J. Am. Coll.Cardiol., 1994, 23:107–116.

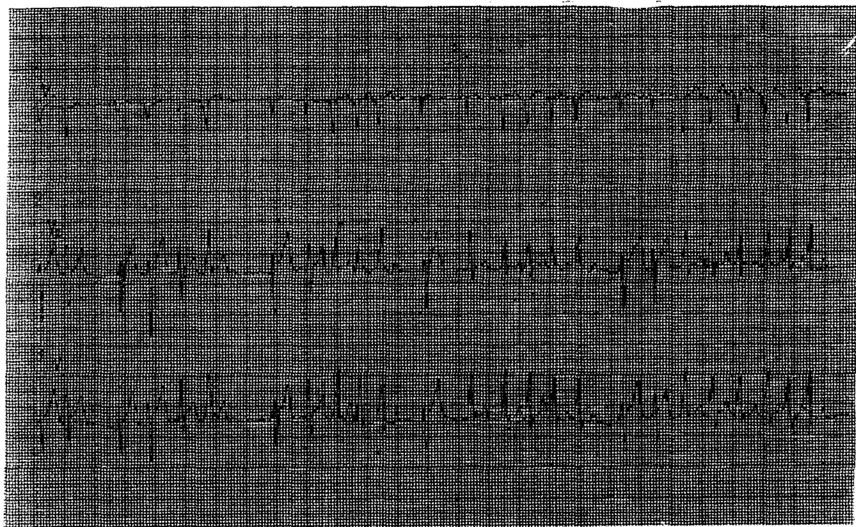


Fig. 14. B. – Acces de fibrilație atrială în cazul din figura precedentă.

Tipul B – caracterizat prin unda RS sau predominant S în cel puțin una din aceste derivații (preexcitația ventriculară dreaptă).

Ecocardiografia poate permite vizualizarea contracției premature a unei porțiuni din peretele ventricular.

Asociații electrocardiografice – *Sindromul WPW și blocul de ramură.* Dacă sindromul de preexcitație este permanent, aspectul de bloc de ramură este mascat dacă preexcitația și blocul de ramură sunt homolaterale.

– *Sindromul WPW și infarctul de miocard.* Faza inițială a QRS este modificată și prin preexcitație și prin necroză.

În aceste condiții, infarctul poate apărea ca probabil dacă survin extrasistole cu morfologie QR.

– *Sindromul WPW și blocul atrioventricular.* Existența unui ritm sinusal și preexcitația permanentă și majoră poate fi unica expresie ECG a unei tulburări de conducere pe calea nodohisiană asociată preexcitației.

Importanța sindromului WPW rezidă în:

a. frecvența ridicată a aritmiilor cardiace supraventriculare; aritmiile sunt uneori prost tolerate (sincopă) și pot induce chiar FA și moarte subită;

b. particularitățile terapeutice ale aritmiilor față de cele similare survenind în afara preexcitației. Aceasta rezultă din proprietățile electrofiziologice diferite ale fasciculului accesoriu, constituit din miocard atrial, în raport cu cele ale joncțiunii AV.

Tipurile de aritmii întâlnite în sindromul WPW sunt: tahicardia atrioventriculară reintrantă, FA, flutterul atrial și FV.

TABELUL XIV

Caracteristicile fibrilației atriale din sindromul WPW

- Aritmia este de obicei paroxistică
- Frecvența ventriculară este foarte rapidă peste 180/min cu intervale RR≤220 msec.
- Complexul QRS sunt lărgite (≥0,12 s) cu aspect bizar și polimorf
- Unele complexe QRS sunt înguste
- La unele complexe QRS se suspicionează prezența undei delta
- Digitalicele nu controlează frecvența ventriculară

TABELUL XV

Caracteristicile flutterului atrial din sindromul WPW

- Aritmia este de obicei paroxistică
- Răspunsul ventricular este de obicei regulat
- Răspunsul ventricular este foarte rapid, chiar 1:1
- Complexul QRS este lărgit și deformat
- Digitalicele nu măresc frecvența ventriculară.

1. *Tahicardiile atrioventriculare sau joncționale reintrante.* Se întâlnesc la aproximativ 60% din bolnavi cu sindrom WPW. Reintrarea poate fi indusă de o extrasistolă supraventriculară, dar și de o depolarizare ventriculară precoce transmisă retrograd de atrii prin fasciculul accesoriu.

În marea majoritate a cazurilor tahicardia este ortodromică: ansa aferentă a circuitului de reintrare fiind constituită de joncțiunea normală, iar cea eferentă de fasciculul accesoriu pe care stimulul îl parcurge retrograd.

În acces electrocadiograma nu se deosebește de a unei tahicardii atrio-ventriculare obișnuite, complexele QRS fiind înguste și evident fără undă delta.

Apariția unei tahicardii atrioventriculare obișnuite, complexe QRS largi poate rezulta din:

– apariția unui bloc funcțional al uneia din ramurile hisiene, de obicei cea dreaptă, posibilă în orice tahicardie supraventriculară;

– tahicardia este antidromică: ansa aferentă a circuitului este fasciculul Kent, iar cea eferentă joncțiunea AV. În consecință complexele QRS sunt constituite exclusiv din unde delta. Acest tip de tahicardie este mai rar întâlnit.

În ambele situații deosebirea de o tahicardie ventriculară este dificilă și, uneori, în urgență, incertă.

2. *Fibrilația atrială.* Are o incidență mai redusă decât tahicardia atrioventriculară: 11–38%. Aspectul electrocardiografic este deopotrivă alarmant și derutant, sugerând la prima vedere o tahicardie ventriculară polimorfă, dar cu ritm ventricular complet neregulat. Incidența mare a aritmiei face indubitabilă implicarea căii accesorii în apariția fibrilației atriale, aserțiune dovedită și de dispariția sau rărirea acceselor după ablația acesteia.

Aritmia este indusă de obicei de o depolarizare ventriculară precoce transmisă retrograd la atrii pe calea accesorie şi care găseşte atriul în perioada vulnerabilă.

Odată FA instalată, fasciculul accesoriu încetează să funcţioneze în sens retrograd. Unii din numeroşii stimuli atriali sunt transmişi anterograd la ventriculi în trei moduri:

a. Cei mai mulţi dintre stimuli iau calea fasciculului Kent, cu perioada refractară anterogradă mai scurtă şi generează complexe QRS lărgite.

b. Din când în când un stimul străbate joncţiunea AV normală şi generează un complex QRS normal.

c. Ocazional ventriculul este excitat pe ambele căi, complexul corespunzător fiind lărgit prin unda delta.

Aspectul polimorf este accentuat adeseori de un bloc de ramură funcţional.

În tabelul XIV sunt rezumate principalele caracteristici ale fibrilaţiei atriale din sindromul WPW.

În cazurile cu perioadă refractară efectivă scurtă a fasciculului Kent FA poate induce FV dacă un stimul precoce surprinde ventriculul în perioada vulnerabilă.

Principalul parametru fiziologic care măreşte riscul de FV este scurtarea perioadei refractare efective anterograde a fasciculului accesoriu.

3. *Flutterul atrial* este rar în sindromul WPW: el are un mecanism de producere similar cu al fibrilaţiei atriale. Principalele sale caracteristici sunt rezumate în tabelul XV.

Aritmia este redutabilă deoarece are adeseori răspuns ventricular foarte rapid chiar 1:1, putând induce flutter ventricular şi în final FV.

Tahiaritmiile atriale din WPW pot alterna la aceeaşi persoană, uneori la intervale scurte.

4. *Fibrilaţia ventriculară şi moartea subită.* Survine relativ rar în sindromul WPW, poate fi indusă de FA, dar uneori apare ca o aritmie primară.

Principalii parametri predictivi ai FV sunt: cel mai scurt interval RR din timpul FA spontane <220 msec., iar în cea indusă prin pacing atrial rapid ≤180 msec.; perioadă refractară efectivă ventriculară ≤190 msec.; inductibilitatea aritmiei în timpul investigaţiei electro-fiziologice şi prezenţa căilor accesorii multiple.

Drogurile antiaritmice şi sindromul WPW. În ciuda progreselor chirurgiei antiaritmice şi ale ritmologiei intervenţionale majoritatea bolnavilor continuă pretutindeni să fie trataţi farmacologic.

Indicaţiile terapeutice sunt profund diferite de cele din aritmiile similare survenind în afara sindroamelor de preexcitaţie. Este de subliniat de la început contraindicaţia formală pentru drogurile digitalice care pot precipita FV blocând joncţiunea atrioventriculară prin acţiunea vagală (agonistă pe receptorii muscarinici M2), dar creşte viteza de conducere în fasciculul accesoriu.

Drogurile blocante de calciu din clasa a IV-a pot întrerupe tahicardia reintrantă, blocând conducerea în joncţiunea atrioventriculară, deci în ansa aferentă a reintrării, joncţiunea conţinând celule lente în care depolarizarea este dependentă de influxul de calciu.

La drogurile din clasa I a (procainamidă, chinidină) s-a renunţat, iar cele din clasa I b (lidocaină) sunt inactive.

TABELUL XVI

Acțiunea principalelor antiaritmice în sindromul WPW

	PA	*C*	*D*	*F*	*Pr*	*E*	*S*	*A*
Scad viteza de conducere anterogradă în fasciculul Kent				++	++	++	+	--
Scad viteza de conducere retrogradă în fasciculul Kent				++	++	++	+	++
Prelungesc PR în fasciculul Kent cu PR scurte	--	--	++	++	+	++	+	++
Prelungesc PR în fasciculul Kent cu PR lungi	++	++		++	++	++	+	++
Previn introducerea prin pacing a tahicardiei atrioventriculare reciproce				++	++	++		
Previn inducerea prin pacing a fibrilației atriale			+	++	++	++	--	
Termină fibrilația atrială indusă prin pacing				++	++	++		
Termină tahicardia atrioventriculară indusă prin pacing				++	++	++		
Reduce episoadele simptomatice de tahicardii atrioventriculare reciproce			--	++	++	++	+	++
Reduc episoadele simptomatice de fibrilație atrială			+	++	++	++		++
Efect antifibrilator				++	++	++	++	
Răresc răspunsul ventricular în fibrilația atrială				++	++	++	+	++

PR = perioadă refractară
PA = procainamidă
C = chinidină
D = disopiramidă
F = flecainidă
Pr = propafenonă
E = encainidă
S = sotalol
A = amiodaronă

++ = efect intens
+ = efect redus
-- = efect absent

Drogurile de elecție sunt cele din clasa Ic (flecainidă, encainidă, propafenonă). De la studiul CAST I există o reținere a practicienilor în administrarea primelor două din aceste droguri care au o importantă acțiune proaritmică ventriculară (propafenona nu a fost cercetată). Temerea nu este justificată în cazul aritmiilor atriale, în afara unei boli cardiace organice concomitente.

Ca o alternativă se pot întrebuința droguri din clasa a III-a îndeosebi amiodarona.

De regulă, la tineri fără o cardiopatie organică, se vor prefera drogurile din clasa I c, deoarece acțiunea lor inotrop negativă și proaritmică ventriculară nu sunt semnificative clinic, pe când administrarea amiodaronei pe durată foarte lungă este grevată de numeroase efecte adverse. La vârstnici și îndeosebi în caz de disfuncție ventriculară stângă, se va prefera amiodarona care, cel puțin în administrare per orală, nu este inotrop negativă și are o acțiune proaritmică redusă.

Tahicardia joncțională (atrioventriculară) reintrantă. Drogul de elecție este flecainida care are un efect de blocare electivă a căii accesorii atât în sens retrograd, cât și anterograd. Se administrează intravenos în bolus în doză de 1–2 mg/kgcorp. Doza minimă indicată este de obicei eficientă. Administrarea intravenoasă este urmată de o scădere tensională tranzitorie. Alternativ, se poate

TABELUL XVII

Caracteristicile drogurilor antiaritmice din clasa I C (flecainidă, encainidă, propafenonă), care le fac indicate în tratamentul aritmiilor din sindromul WPW

- Prelungesc timpul de conducere prin fasciculul accesoriu
- Cresc refractaritatea anterogradă a căii accesorii indiferent de valoarea inițială a acesteia
- Opresc majoritatea acceselor de tahicardie atrioventriculară reintrantă, fibrilația și flutterul atrial
- Când nu opresc accesul răresc alura ventriculară prin mărirea perioadei refractare a joncțiunii AV și a căii accesorii
- Previn inductibilitatea acceselor de tahicardii supraventriculare prin pacing atrial rapid
- Reduc episoadele simptomatice de tahicardii supraventriculare
- Reduc probabil incidența fibrilației ventriculare și morții subite

Efecte adverse

- Pot induce tahicardii atrioventriculare neîntrerupte (*incessant VT*), dar cu frecvență ventriculară mai redusă
- Au acțiune proaritmică ventriculară la coronarieni și alte categorii de cardiaci organici cu disfuncție ventriculară stângă

administra, în priză unică de 200–300 mg per os. Flecainida oprește 80–100% din accese, aproape exclusiv prin blocarea fasciculului accesoriu; drogul este util și în celelalte cazuri, scăzând frecvența cardiacă prin încetinirea conducerii în joncțiunea AV.

Profilaxia acceselor se face cu flecainidă: 200 mg pe zi per oral; la nevoie dozele pot fi dublate.

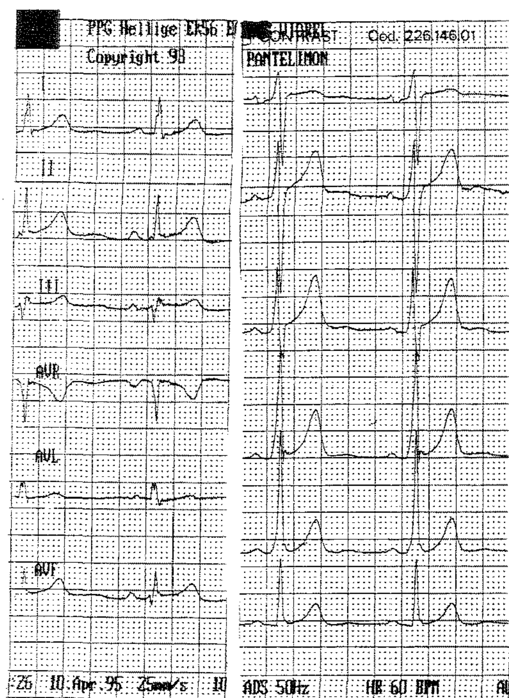


Fig. 15. – Sindrom de preexcitație prin fibre Mahaim.
Se remarcă unda Δ. Intervalul P–Q este de durată normală 0,146 sec.

Eficacitatea flecainidei în prevenirea acceselor este de 60% și crește la 90% prin asocierea de betablocante, sau sotalol.

O acțiune similară cu a flecainidei o are encainida.

Propafenona administrată intravenos în bolus 2 mg/kgcorp convertește 80% din tahicardii. Profilactic se administrează 600–900 mg/zi. Eficacitatea este de regulă mai redusă decât a flecainidei.

La bolnavii cu disfuncție ventriculară stângă dacă nu se face conversie electrică, se poate administra amiodarona lent intravenos 300–450 mg. Doza se repetă eventual după 15'.

Profilaxia recidivelor se poate face de asemenea cu amiodaronă 200–400 mg pe zi 5–7 zile pe săptămână, după o prealabilă încărcare cu 600–800 mg/zi administrate timp de 6–7 zile.

Cum diagnosticul sindromului de preexcitație este imposibil în cursul accesului de tahicardie, îndeosebi la primul acces, inevitabil se face tratamentul convențional cu adenosină (fosfobion) sau blocante de calciu (verapamil, diltiazem) care este dealtfel de obicei eficace. Totuși, blocantele de calciu sunt potențial periculoase și se vor evita în cazurile de preexcitație confirmată deoarece nu blochează calea accesorie și comportă riscul instalării FA sau flutterului atrial și eventual chiar a FV.

Este prudent să se evite administrarea de digitalice la bolnavii cu TPSV la care nu s-a infirmat anterior existența unui sindrom de preexcitație. Rezerva este și mai justificată în cazurile cu QRS lărgit care poate traduce o tahicardie atrioventriculară reintrantă antidromică sau chiar o tahicardie ventriculară, diagnosticul diferențial fiind posibil, dar dificil îndeosebi în condiții de urgență. În caz de fibrilație sau flutter atrial pe sindrom WPW, tratamentul de urgență se face cu flecainidă sau amiodaronă.

Șocul electric extern poate fi prima opțiune terapeutică în tahiaritmiile atriale din sindroamele de preexcitație, în urgență sau înainte de începerea tratamentului farmacologic sau în caz de eșec al acestui tratament.

Uneori tratamentul farmacologic eșuează sau este considerat de către medic sau bolnav ca impunând servituți inacceptabile. În aceste cazuri se poate apela

la metodele ritmologiei intervenționale (fulgurație endocavitară, curenți de radiofrecvență etc.), metode care s-au dezvoltat din investigația electrofiziologică endocavitară și sunt rezervate laboratoarelor înalt specializate sau la chirurgia antiaritmică. Metodele vizează în esență întreruperea fasciculului accesoriu și permit uneori vindecarea clinică.

Metoda constă în esență în identificarea electrofiziologică intracavitară a fasciculului accesoriu. Se poate preciza sediul fasciculului, viteza sa de conducere orto- sau antidromică, perioada sa refractară. Apoi se aplică energii de radiofrecvență în mai multe ședințe, poziționând electrodul corect pe fasciculul accesoriu.

Uneori fasciculele Kent sunt multiple, necesitând întreruperea tuturor acestora.

Rezultate excelente se obțin în general în peste 85% din cazuri, cifrele variind de la echipă la echipă.

Preexcitația ventriculară prin fibre Mahaim. Conexiunile accesorii nodoventriculare sau fasciculoventriculare sunt rare. Ele se traduc pe ECG printr-un interval P–R normal și o deformare a ventriculogramei variabilă după inserția superioară a conexiunii accesorii; QRS puțin modificat în caz de inserție nodală sau larg, cu undă delta în caz de inserție hisiană (preexcitație maximă).

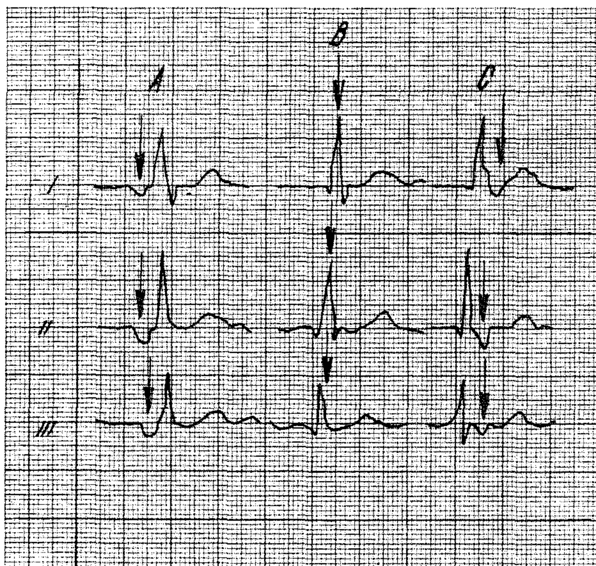


Fig. 16. – Ritmul joncțional („nodal") (după Zahn).
A. Ritm „nodal" superior.
B. Ritm „nodal" mediu.
C. Ritm „nodal" inferior.
Săgețile indică poziția undelor P.

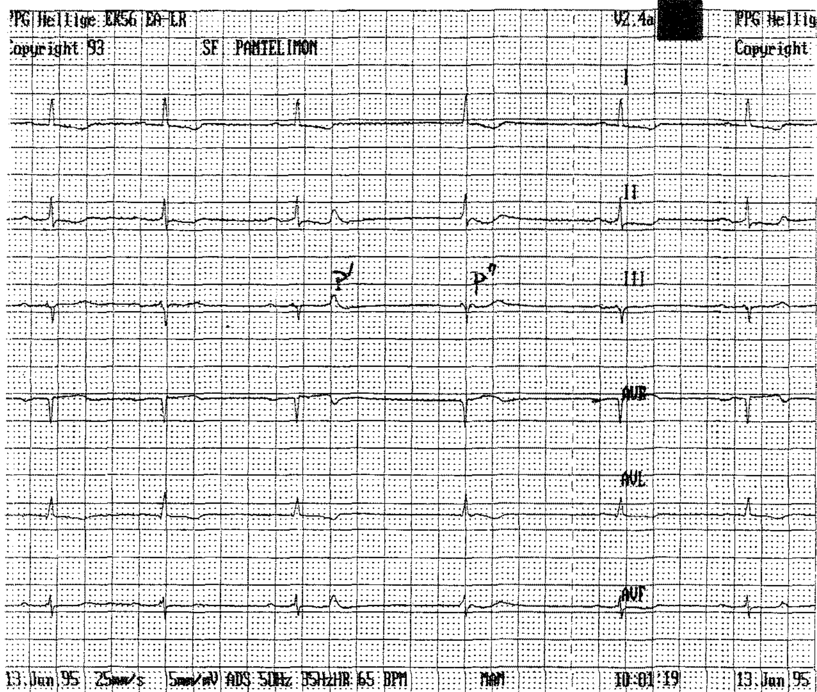


Fig. 17. - Scăpare joncțională („nodală inferioară").
După o extrasistolă atrială blocată, P' urmează o scăpare joncțională cu P urmând QRS-ului (P").

Tahicardiile reprezintă 2% din toate tahicardiile de preexcitație. Diferența față de cele din WPW este faptul că atriul nu participă la circuitul reintrant.

Sindromul PR scurt (Lown-Ganong–Levine; LGL). Se caracterizează electrocardiografic prin asocierea unui PR scurt, QRS normale și crize de tahicardie paroxistică supraventriculară reciprocă. Circuitul reintrant folosește fibrele James, care scurtcircuitează joncțiunea atrioventriculară. Fibrilația atrială și flutterul sunt mult mai rare decât în sindromul WPW.

RITMURILE JONCȚIONALE PASIVE. TAHICARDIA JONCȚIONALĂ NEPAROXISTICĂ. DISOCIAȚIILE ATRIOVENTRICULARE

Scăparea joncțională („nodală"). Este o activare ventriculară determinată de un stimul pornit din joncțiunea AV când există o deficiență a nodului sinusal sau o tubulare a conducerii AV prin refractaritatea normală sau bloc AV incomplet. Se deosebește de extrasistola joncțională prin apariția sa tardivă (după o pauză mai lungă decât cele ale ritmului de bază).

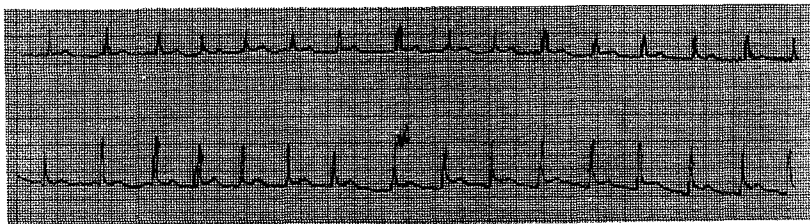


Fig. 18. – Ritm joncțional („nodal superior"). Tahicardie joncțională neparoxistică.
RS cu aritmie respiratorie, scăpare medionodală, urmată de ritm nodal superior cu frecvența de circa 80/min.

Ritmurile joncționale prin scăpare (ritmul idionodal, ritmul joncțional sau nodal pasiv) apar când stimulul sinoatrial nu parvine la nivelul joncțiunii (sindrom de sinus bolnav, bloc sinoatrial, paralizie atrială) dar pot apărea și în cazul fibrilației atriale când se produce un bloc atrio-nodal (cel mai adesea de cauză medicamentoasă (digitalică).

Un grup de patru sau mai multe bătăi joncționale succesive formează un ritm nodal sau joncțional.

Ritmul propriu al nodului atrioventricular este între 35–60/min. Deci un ritm „nodal" pasiv (cu undă P precedând cu <0,12 s, fiind inclusă sau urmând QRS, dar negativă în II, III) va avea această alură. Există o ușoară tendință la accelerare în timp.

Ritmul „nodal" pasiv nu are tratament propriu. Se urmărește restabilirea funcției nodulului sinusal sau creșterea alurii sinusale (atropină, izoprenalină sau pacing).

Când ritmul joncțional atinge sau depășește 60 bătăi/min, prin creșterea automatismului, se vorbește despre **tahicardia joncțională neparoxistică**. De obicei, frecvența ventriculară este între 70–130/minut, cu ritm regulat.

Etiologic apare în intoxicația digitalică, infarctul acut de miocard, miocardita reumatismală, intervenții chirurgicale pe cord.

Atunci când tahicardia joncțională neparoxistică apare pe un fond de ritm sinusal, aspectul electrocardiografic este de ritm nodal. Mai adesea apare însă pe un fond de FA (intoxicație digitalică) și singurul element de diagnostic pozitiv este regularizarea intervalelor R–R.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu tahicardia paroxistică atrială ectopică (tahisistolia atrială) cu bloc, în care se văd undele P și cu defibrilarea spontană a unei FA.

Tratamentul se adresează supradozajului digitalic – oprirea medicamentului –, administrarea de potasiu și fenitoină.

Disociația atrioventriculară. Presupune conducerea inimii de către doi pacemakeri independenți, unul atrial (de obicei sinusal) și unul joncțional sau ventricular.

Dacă activitatea celor două etaje cardiace este complet independentă, disociația AV este numită completă, iar dacă unii stimuli atriali depolarizează ventriculii, disociația este numită incompletă sau disociație AV cu capturi ventriculare.

Captura ventriculară traduce o secvență atrioventriculară normală survenită într-o disociație atrioventriculară incompletă, care modifică ritmul pacemaker-ului inferior.

Disociația AV este o componentă a numeroase aritmii:

– Disociația AV din blocul AV complet sau de grad înalt în care ritmul ventricular este rar: joncțional pasiv sau idioventricular.

– Disociația din: tahicardii ventriculare, ritmuri ventriculare accelerate sau ritmuri joncționale active, în care nu se produce transmiterea retrogradă a stimulului ventricular sau joncțional, la atrii.

Există cazuri în care disociația se produce prin interferență, adică întrepătrunderea funcțională a doi centri independenți care își limitează reciproc acțiunea, ca urmare a existenței refractarității normale a joncțiunii.

Se disting:

– *Disociația izoritmică* în care frecvența atrială și cea ventriculară sunt extrem de apropiate. Se recunoaște prin „flotarea" undei P anterograde în jurul complexului QRS.

– *Disociația cu interferență Mobitz.* Traseul arată capturi ventriculare și sistole joncționale. Centrul sinusal nu este descărcat de cel joncțional, dar cel joncțional este descărcat de cel sinusal, de aceea capturile survin la intervale regulate, iar sistolele joncționale la intervale neregulate.

Intervalul care urmează sistolelor joncționale este egal cu cel post-captură. Diagnosticul ECG este relativ dificil.

Ambele sunt aritmii rare survenind fie în caz de hipervagotonie spontană, îndeosebi la copii și tineri, fie în intoxicația digitalică. Atropina poate restabili ritmul sinusal.

ARITMIILE VENTRICULARE

Prof. dr. AL. IOAN

Etiologie. Aritmiile ventriculare apar foarte frecvent *pe cord indemn*, având tendința de a crește ca frecvență și complexitate cu vârsta.

Apar, de asemenea, *în toate cardiopatiile organice*, o semnificație deosebită având în: ischemia acută, I.M. acut, I.M. sechelar, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă de orice etiologie, hipertensiune arterială cu HVS.

Alte cauze, cum sunt drogurile (digitală, antiaritmice, simpaticomimetic), diselectrolitemiile (hipocalcemia, hipomagneziemia), toxicele (alcoolul, nicotina) intervin ca factori determinanți sau numai de agravare la cardiaci organici. Hipertiroidismul determină rar aritmii ventriculare. Stresul psihosocial, creșterea tonusului simpatico-adrenergic sunt deseori factori precipitanți, atât la normali, cât și la cardiaci (coronarieni, sindrom QT lung etc.). Aritmiile ventriculare pot fi, după caz, cele mai benigne sau cele mai severe dintre tulburările de ritm.

În aceeași condiție clinică pot surveni aritmii ventriculare de gravitate diferită dar, evident, cu cât afectarea miocardică este mai importantă, toate aritmiile ventriculare și îndeosebi cele complexe cresc ca incidență.

TABELUL XVIII

Principalele condiții etiologice ale aritmiilor ventriculare

I. *Pe cord sănătos*
- Extrasistolele ventriculare apar foarte frecvent. Cresc ca frecvență cu vârsta .
- Tahicardiile ventriculare sunt rare: TV în salve Gallavardin, TV susținută recidivantă (Bouveret ventricular), TV catecolinergice, TV ocazionale (cateterism etc.)
- Fibrilația ventriculară este excepțională.

II. *În afecțiuni miocardice.* Pot apărea toate tipurile de aritmii ventriculare
- Ischemie acută – prima 1/2 oră infarct miocardic
  - angor instabil
  - angor Prinzmetal
- Infarct miocardic cu necroză constituită
- Cicatrice de infarct ± anevrism ventricular ± ischemie acută
- Reperfuzie (fibrinoliză spontană sau terapeutică în infarct miocardic acut)
- Cardiomiopatie dilatativă
- Cardiomiopatie hipertrofică
- Hipertensiune arterială cu HVS ± ischemie acută
- Alte HVS: stenoză aortică etc.
- Insuficiență cardiacă indiferent de cauză
- Displazie aritmogenă VD, boală Uhl
- Prolaps valvular mitral
- Cord pulmonar cronic
- Miocardite acute și cronice
- Tetralogie Fallot operată
- Tumori cardiace
- Sindrom QT lung

III. *Medicamentoase și toxice*
- Alcool
- Nicotină
- Cofeină
- Glicozizi tonicardiaci
- Droguri simpaticomimetice
- Inhibitorii fosfodiesterazei
- Antiaritmice – efecte proaritmice
- Antidepresive triciclice

IV. *Diselestrolitemii*
- Hipo – și hiperkaliemie
- Hipomagneziemia

V. *Endocrine*
Hipertiroidia

VI. *Stimularea vegetativă și stresul psihosocial*

De aceea etiologia și patologia lor, ca și tratamentul, sunt tratate în capitole unitare, chiar dacă aspectele clinico-electrocardiologic sunt, din motive didactice, expuse separat.

Substratul și patogenia aritmiilor ventriculare. Apariția aritmiilor și menținerea lor sunt favorizate de un anume mediu biologic numit substratul aritmogen. Sub acest termen includem: modificări morfologice, anomalii metabolice, prezențe de proteine anormale, modificări electrolitice, tonusul vegetativ, care în ultimă instanță acționează asupra canalelor ionice, cărăușilor și receptorilor.

TABELUL XIX

Mecanismele electrofiziologice ale aritmiilor ventriculare în funcție de substrat

		Reintrare	*Post-potențiale precoce*	*Post-potențiale tardive*	*Automatism anormal*
Factori genetici	QT lung congenital		+		
Factori neurogeni	Stres Creștere tonus simpatico-adrenergic		+	+	
Modificări electrolitice	Hipopotasemie		+	+	+
	Hipomagneziemie		+	+	
Ischemie acută		+			+
Reperfuzie					+
Modificări organice miocardice	Cicatrice	+			
	Fibroză	+			
	Hipertrofie	+	+		
	Dilatație	+		+	
Droguri	Digitală			+	
	Inotrop pozitive nedigitalice	+		+	
	Diuretice hipokaliemiante		+	+	
	Antiaritmice clasa I	+	+		

Aceeași aritmie ventriculară diagnosticată ECG – deci același aspect „fenotipic" – poate corespunde la substraturi diferite și poate implica o semnificație prognostică diferită.

Mai mult, mecanismul aritmogen efectiv implicat poate fi și el diferit: automatism anormal, aritmii declanșate prin postdepolarizări precoce și tardive și îndeosebi reintrarea.

Afirmarea mecanismelor patogenice și a corelațiilor lor cu substratul este mult mai dificil de apreciat decât în cazul aritmiilor atriale. În tabelul XIX am încercat să corelăm, fie și numai în termeni generali, substratul cu mecanismul patogenic.

EXTRASISTOLELE VENTRICULARE

Extrasistolele sunt depolarizări premature, din punct de vedere al poziției în ciclul cardiac și ectopice ca teritoriu anatomic de ecloziune a excitației. (De deschidere în sistemul His-Purkinje, indiferent de mecanismul patogenic exact automatic sau nu.)

În speță extrasistolele ventriculare (EV) iau naștere sub bifurcația hisiană. Induc activitate mecanică ventriculară și rar atrială; cea ventriculară este asincronă, contracția unui ventricul o precede pe a celuilalt.

Depolarizarea precoce se limitează de obicei – dar nu constant – la etajul ventricular, neinfluențând activitatea atriilor și a nodului sinusal. Transmiterea retrogradă prin joncțiunea atrioventriculară este de regulă oprită. În consecință sunt urmate de o pauză compensatorie completă.

EV pot fi: sporadice, repetitive (două EV la rând constituie o pereche sau un dublet, trei la rând un triplet), sau se grupează cu o anume regularitate (aloritmii). Astfel, când fiecare sistolă a ritmului de bază (N) este urmată de o extrasistolă (E), vorbim de bigeminism: N–E–N–E–NE.

Prin trigeminism înțelegem secvența de tip N–N–E–N–N–E, iar prin cuadrigeminism de tip N–N–N–E ș.a.m.d. Am preluat terminologia americană, deoarece se întrebuințează și în limbajul computerizat. În terminologia europeană tradițională trigeminism înseamnă o sistolă normală urmată de două extrasistole. În funcție de definiție, tripletul poate fi considerat cea mai scurtă salvă de tahicardie ventriculară.

Tablou clinic. EV pot fi complet asimptomatice. Uneori se traduc prin palpitații, individul percepând fie bătaia precoce, fie pauza postextrasistolică (senzație de „vid cerebral"), fie bătaia puternică postextrasistolică. Sunt percepute mai ales EV benigne la persoane fără cardiopatie sau în condiții cu debit sistolic mare (insuficiență aortică, sindrom circulator hiperkinetic). La coronarieni EV sunt adesea asimptomatice.

La examenul auscultator, EV se pot de obicei recunoaște pe lângă precocitate, și prin dedublarea ambelor zgomote cardiace determinată de asincronismul ventricular. Extrasistolele foarte precoce duc la contracții în gol ale ventriculului, astfel încât sigmoidele nu se deschid și zgomotul II lipsește; în aceste cazuri extrasistolele nu se transmit la puls. Extrasistolele bigeminate netransmise pot realiza un puls rar și regulat. Prin fenomenul de potențare postextrasistolică, suflurile sistolice din stenozele căii de evacuare a ventriculului stâng se accentuează la prima bătaie după extrasistolă.

Dubletele, bipletele, bigeminismul, trigeminismul sunt de asemenea ușor de recunoscut clinic.

Aspectul electrocardiografic. *Morfologia extrasistolelor ventriculare.* Complexul QRS al extrasistolelor ventriculare este de obicei larg cu o durată ⩾0,12 s. și deformat. În mod excepțional EV septale înalte au o durată de 0,10–0,11 s. În caz de bloc permanent de ramură, QRS-ul extrasistolic poate fi mai îngust decât al ritmului de bază, pătrunderea stimulului extrasistolic putându-se produce și în ramura blocată sub punctul de întrerupere, reducându-se astfel gradul asincronismului ventricular.

Complexele QRS extrasistolice sunt ample și croșetate. În mare, EV au o morfologie asemănătoare cu a blocului complet al ramurii opuse: EV dreaptă cu a blocului de ramură stângă (BRS), iar EV stângă cu a blocului de ramură dreaptă (BRD). În ultima eventualitate axul QRS în derivațiile frontale este hiperdeviat la dreapta, dacă EV pleacă din teritoriul fasciculului anterosuperior stâng și hiperdeviat la stânga, în caz de origine în teritoriul fasciculului posteroinferior stâng, având respectiv aspectul de BRD cu bloc fascicular posteroinferior sau BRD cu bloc fascicular anterosuperior stâng.

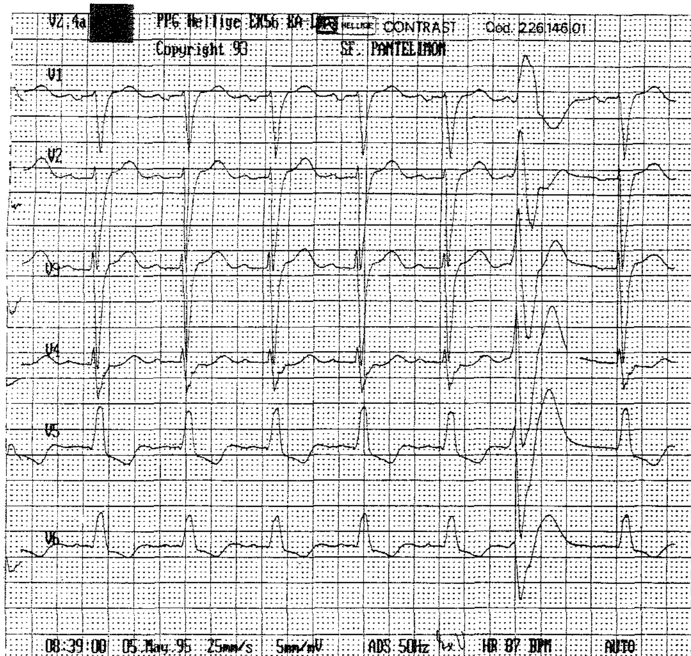


Fig. 19. – Extrasistolă ventriculară izolată.
Extrasistola este de origine VS. BAV gr. I. PR=0,24 sec. BRS complet (major).

EV bazale au în precordiale un „aspect concordant“ cu cel normal, deoarece excitația se propagă în sens anterograd. EV apicale au un „aspect discordant“, excitația propagându-se în sens invers. Adeseori aspectele sunt mai atipice, punctul de ecloziune fiind foarte periferic (rețeaua Purkinje).

Prezența unei unde Q cât de mici într-o conducere cu QRS predominant pozitiv, cu excepția conducerilor aVR și V_1 (care privesc endocardul) și a V_3, V_4 (zona de tranziție), traduce „necroză“ miocardică. Aceasta poate fi eventual invizibilă pe ritmul de bază.

În EV modificările ST–T sunt de tip secundar, opunându-se ca sens deflexiunii principale QRS. Un aspect diferit de acesta este supradenivelarea concordantă a ST-ului sau T ascuțit simetric, care traduce leziune, respectiv ischemie, subepicardică asociată.

Ca formă, EV pot fi monomorfe sau polimorfe.

Complexe QRS deformate și largi pot fi realizate și de extrasistolele supraventriculare cu transmitere aberantă și de aberanțele ventriculare în fibrilația atrială. În aceste cazuri QRS-ul este de obicei de aspect BRD (pentru diagnosticul diferențial vezi tahicardia ventriculară).

În sindromul WPW cu fibrilație atrială cele mai multe din complexele QRS sunt de asemenea lărgite (vezi sindromul WPW).

Raportul extrasistolei cu sistola precedentă. În general EV survin toate la aceeaşi distanţă de sistola precedentă, adică au un cuplaj fix. Când EV sunt polimorfe, cuplajul poate fi fix pentru toate EV sau numai pentru EV de un anumit tip.

În caz de bigeminism, EV au de obicei cuplaj fix, chiar dacă ritmul de bază este neregulat (fibrilaţie atrială).

Regula bigeminismului (Langendorf) afirmă că EV tind să apară după ciclurile cele mai lungi ale ritmului de bază, când acesta este neregulat. Pauza postextrasistolică fiind ea însăşi un ciclu lung, bigeminismul tinde să se permanentizeze.

EV pot fi precoce sau tardive. Cele foarte precoce pot să se suprapună peste ramura ascendentă a undei T a ritmului de bază (faza vulnerabilă) şi, în anume condiţii, să inducă FV. Aceasta constituie esenţa fenomenului R/T. Gradul de precocitate se apreciază prin raportul:

$$\frac{N-E}{QT}$$

în care N–E este distanţa de la începutul QRS a ritmului de bază la începutul QRS-ului extrasistolic, iar QT intervalul respectiv al ritmului de bază. Fenomenul R/T este afirmat când raportul este <0,85.

EV tardive survin spre sfârşitul diastolei. Ele pot fi precedate de unda P sinusală, dar nu există o legătură între cele două depolarizări. Creşterea frecvenţei ritmului de bază poate duce la dispariţia EV tardive, prin scurtarea diastolei.

Extrasistolele fără cuplaj fix pot să fie expresia unei parasistolii ventriculare. Un centru ectopic ventricular nu este descărcat de către stimulul sinusal, deoarece este apărat de un bloc de intrare. În caz de parasistolie pe un traseu lung, cel mai mic interval dintre două extrasistole (parasistole) este divizorul comun al tuturor intervalelor interparasistolice.

Astfel, dacă cel mai scurt interval este de 1 s, intervalele celelalte sunt de 1, 2, 3... n s, dar niciodată de ex. de 1,2 sau de 0,75 s.

Combinând morfologia extrasistolelor cu cuplajul, se ajunge la următoarea schemă:

- Monomorfe, cuplaj fix – punct de plecare unic, propagare uniformă.
- Polimorfe, cuplaj fix – punct de plecare unic, propagare variabilă.
- Polimorfe cu cuplaj variabil – puncte de plecare multiple.
- Monomorfe cu cuplaj foarte variabil – parasistolie.
- Monomorfe cu cuplaj puţin variabil – ciclul preextrasistolic influenţează activitatea declanşată sau reintrarea.

Raporturile cu contracţia atrială. Intervalul postextrasistolic. De regulă stimulul extrasistolic ventricular nu se propagă retrograd prin joncţiunea AV şi deci nu influenţează contracţia atrială. De aceea ritmul descărcării sinoatriale nu este stânjenit. Pauza postextrasistolică este compensatorie completă. Aceasta înseamnă că: (NE)+(EN)=2NN, în care NE=pauza preextrasistolică; EN= pauza postextrasistolică; NN=pauza normală.

În aceste cazuri unda P normală este invizibilă deoarece se suprapune peste QRS-ul sau ST-ul extrasistolic.

Dacă ritmul de bază este rar şi EV foarte precoce, unda P sinusală găseşte joncţiunea excitabilă şi QRS postextrasistolic survine la locul său. Extrasistola se situează între două QRS-uri normale (NE+EN=NN), adică este „interpolată“.

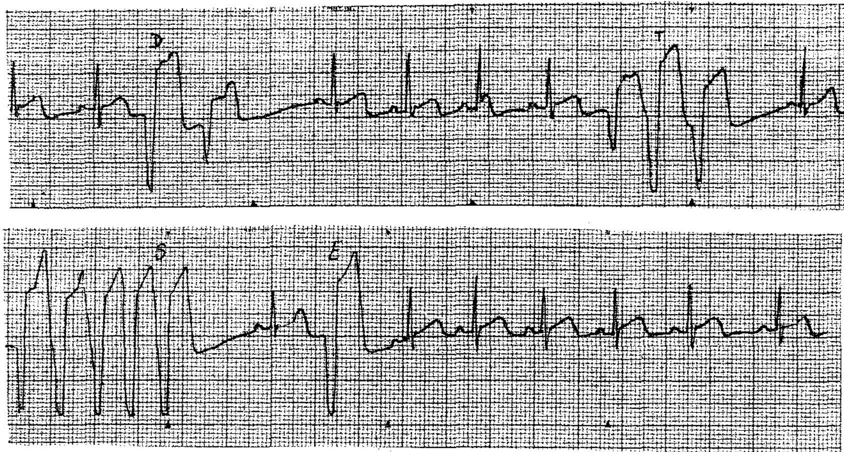


Fig. 20. – Aritmie ventriculară complexă.
D – Pereche de extrasistole ventriculare (dublet) polimorfe.
T – Triplet.
E – Extrasistolă ventriculară izolată.
S – Salvă de tahicardie ventriculară.

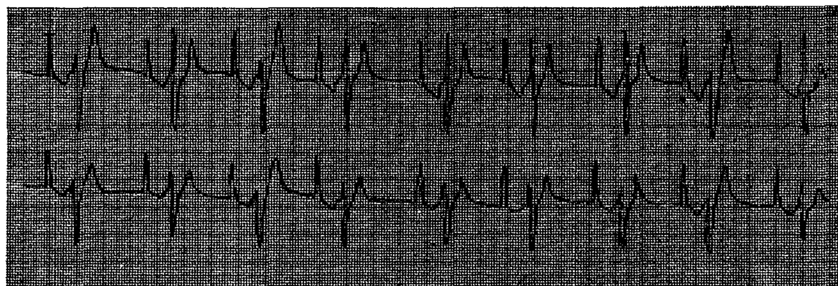


Fig. 21. – Bigeminism ventricular.
Extrasistolele sunt monomorfe.

Mai rar QRS-ul extrasistolic este urmat de un P retrograd la o distanță >0,12 s. Stimulul de origine ventriculară descarcă pacemaker-ul sinusal şi pauza postextrasistolică este compensatorie incompletă: NE+EN<2N dar >NN.

Excepțional se produce un ecou atrial: EV este condusă retrogad printr-o parte a joncțiunii AV, care este disociată longitudinal – activează atriul dând un P retrograd spre a se întoarce la ventricul dând o nouă extrasistolă. Unda P este făcută sandwich între două extrasistole.

Activitatea atrială este de obicei sinusală, dar poate fi de tipul fibrilației sau flutter atrial etc., alteori există disociație AV cu ritm idioventricular sau ritm ventricular accelerat. În aceste cazuri EV descarcă pacemaker-ul ventricular şi au pauză compensatorie incompletă.

Complexitatea extrasistolelor. Se apreciază de obicei după clasificarea Lown în cinci clase, care ordonează EV în ordinea gravității lor potențiale (tabelul XX).

Formula Lown utilizează un criteriu cantitativ pentru clasele 0–3 şi criterii calitative pentru celelalte clase. Încadrarea în clasele 1–2 se face în funcţie de numărul maxim de EV înregistrate într-una din ore, ceea ce se consideră reprezentativ pentru întreaga perioadă de 24 de ore.
În tabelul XX se reproduce şi clasificarea Bigger ce utilizează numai criterii calitative.

TABELUL XX

Clasificarea extrasistolelor ventriculare după complexitate

	Clasificare LOWN	*Clasificare BIGGER*
0	Fără EV	
1	Mai puţin de 30 EV pe oră	F=frecvenţă medie a EV pe oră
2	Mai mult de 30 EV pe oră	
3a	EV polimorfe	M=EV polimorfe (multiforme)
3b	Bigeminism	
4a	Dublete, triplete	P=perechi (dublete)
4b	Tahicardie ventriculară	V=tahicardie ventriculară
5	Fenomen R/T	R=fenomen R/T

Ambele clasificări permit o exprimare cifrică în formule care furnizează mai multe informaţii, deoarece numărul evenimentelor ca şi tipul lor sunt semnificative.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ

Tahicardia ventriculară se defineşte prin patru sau mai multe depolarizări succesive de origine ventriculară*, adică luând naştere sub bifurcaţia hisiană**, cu o frecvenţă mai mare de 100/min***. Complexele QRS au – cu rare excepţii – o durată ≥0,12 s şi o morfologie aberantă.

* Cu alte cuvinte extrasistole ventriculare.

** Cu excepţia TV reintrante din ramură în ramură care implică propagarea stimulului prin porţiunea nedivizată a fasciculului His.

*** Definiţia variază după autori: unii indică cel puţin patru complexe extrasistolice consecutive, alţii mai multe.

Limitele frecvenţei variază între 100 şi 250/min, spre limita inferioară deosebirea de ritmurile ventriculare accelerate şi spre cea superioară de flutter ventricular, sunt în parte arbitrare.

Activitatea cardiacă în acces este, de obicei, regulată sau numai uşor neregulată.

Accesele care durează mai puţin de 30" sunt numite tahicardii ventriculare nesusţinute (TVNS) şi cele care durează mai mult sau impun conversia din cauza colapsului hemodinamic, TV susţinute (TVS). Unele TV zise necontenite **(incessant ventricular tahicardia)** sunt imposibil sau dificil de întrerupt.

Morfologia complexelor QRS permite deosebirea TV monomorfe de cele polimorfe.

Tablou clinic. Accesele de TV în special nesusţinute sunt adeseori asimptomatice, deşi uneori pot determina simptome clasa II Lehmann.

TV susţinută poate îmbrăca oricare din clasele de *severitate* ale simptomelor de la I la III inclusiv.

Contextul clinic este adeseori orientativ: bolnav sechelar de infarct cu cicatrice septală, infarct acut, angor Prinzmetal, cardiomiopatie dilatativă, cardiomegalie cu disfuncţie ventriculară stângă simptomatică sau asimptomatică.

Examenul obiectiv demonstrează o tahicardie regulată, dedublarea ambelor zgomote cardiace prin asincronism ventricular, ceea ce desigur se întâlneşte şi în alte tahicardii cu QRS larg. Dacă există disociaţie atrioventriculară, se constată: inegalitatea intensităţii zgomotului I – analog zgomotului de tun din blocul AV complet. Disociaţia între undele „a" (rare) ale pulsului jugular şi cele (frecvente) radiale este arareori observabilă, iar jugulograma greu de înregistrat în urgenţă.

Se poate constata variaţia intensităţii zgomotelor Korotkov la auscultaţia arterei humerale, parţial comprimată cu manşeta aparatului de tensiune la plica cotului, explicabilă prin debitul sistolic mai mare al sistolelor ventriculare precedate fortuit de o sistolă atrială.

Manevrele vagale sunt în imensă majoritate a cazurilor ineficiente ca şi administrarea de adenosină. (Unele forme survenind de obicei pe cord indemn răspund la aceste proceduri.)

TVNS pot anunţa fibrilaţia ventriculară. TVS este importantă din cauza potenţialului de a se degrada rapid în FV, dar şi din cauza consecinţelor hemodinamice pe termen scurt (sincopa) sau mai lung (agravarea disfuncţiei ventriculare). Prezenţa pulsului palpabil şi tensiunea arterială mai mare de 90 mmHg pentru maximă sunt semne de prognostic relativ mai bun.

Electrocardiograma. Suspiciunea de TV se ridică dacă mai multe complexe QRS lărgite şi deformate se succed la intervale regulate sau aproximativ regulate (vezi definiţia) cu o frecvenţă >100/minut.

Tahicardia ventriculară monomorfă. – Complexele ventriculare sunt deformate şi largi (⩾0,12 s). Excepţional QRS are durata <0,12 s în formele în care punctul de eclaziune al TV este septal, în apropierea unuia din fasciculele ramurii hisiene stângi.

Deflexiunea intrinsecoidă este întârziată în precordialele drepte sau stângi, dar asemănarea cu blocul de ramură corespunzătoare este numai parţială.

– Disociaţia atrioventriculară este un element de maximă specificitate, dar nu este demonstrabilă pe ECG de suprafaţă decât în 20–30% din cazuri, deoarece evidenţierea undei P este dificilă. De regulă, atriile bat mai rar, în ritmul impus

de pacemaker-ul sinusal şi evident ventriculii frecvent. Există şi posibilitatea coexistenţei a două tahicardii independente, atrială şi ventriculară, cea atrială putând fi tahicardie paroxistică atrială, flutter atrial sau, este cazul obişnuit, fibrilaţie atrială.

Uneori există o conducere retrogradă ventriculoatrială care poate fi 1/1 sau eventual blocată cu aspect Wenckebach sau 2/1. Blocul ventriculoatrial, în cazurile cu disociaţie AV, poate fi determinat de o manevră vagală.

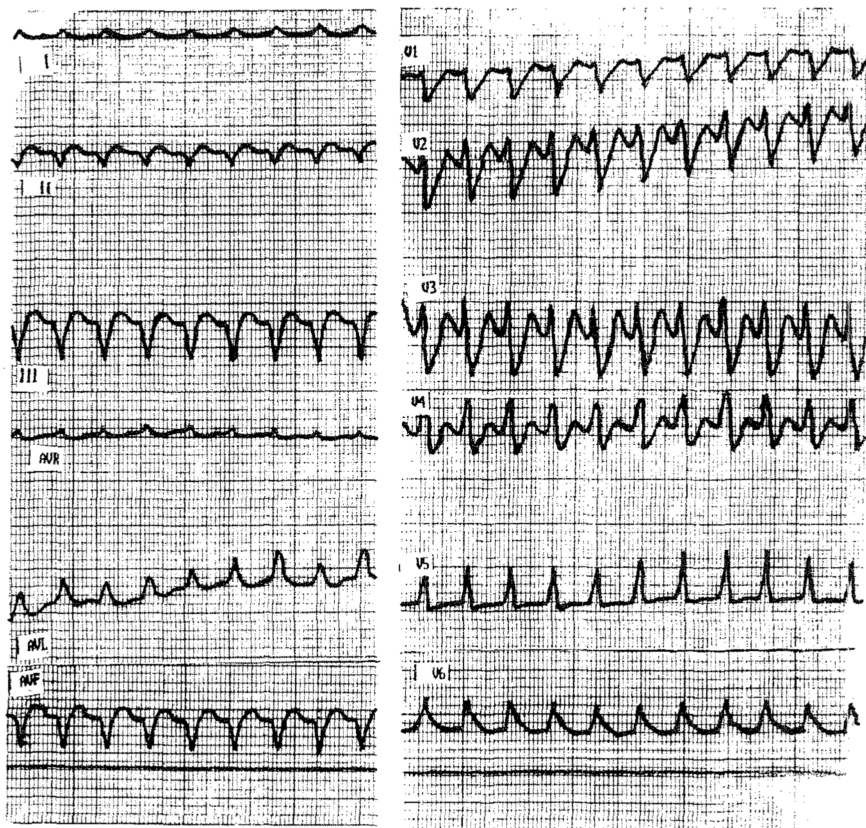


Fig. 22. – Tahicardie ventriculară.
Frecvenţa ventriculară 160/min.
Morfologie QRS de BRS.
Intervalul de la debutul R la nadirul S este > 0,10 sec.
Diagnosticul de TV se precizează după a 2-a întrebare din algoritmul Brugada (vezi tabelul XXI).

Ocazional stimulul sinusal poate capta ventriculul, apărând un complex QRS îngust (captură) sau intermediar cu durată și formă între aspectul normal și QRS-ul tahicardiei, deci o captură ventriculară parțială realizând un complex de fuziune. Prezența capturilor și complexelor fuzate are mare valoare diagnostică, dar nu sunt patognomonice pentru TV[1].

Diagnosticul diferențial se face cu alte tahicardii cu QRS larg:

– Bloc de ramură preexistent, cu tahicardie supraventriculară. Obținerea unei ECG anterioare este din acest punct de vedere foarte utilă.

– Sindrom WPW. În caz de fibrilație sau flutter atrial sau de tahicardie supraventriculară antidromică în care excitația ventriculilor se face (anterograd) prin fasciculul accesoriu, aspectul complexelor ventriculare este foarte asemănător cu cel din TV.

– Problema cea mai frecventă este deosebirea unei tahicardii paroxistice supraventriculare (TPSV), cu conducere aberantă ventriculară, de o TV autentică.

În TPSV aspectul obișnuit este de BRD, ritmul ventricular este perfect regulat și foarte frecvent. Manevrele vagale sunt adesecori eficace. Morfologia complexelor QRS în TPSV este de bloc de ramură tipic (de obicei drept dar și stâng) ventriculii fiind excitați anterograd de la atrii prin ramura neblocată, pe când TV are un aspect de bloc de ramură atipic, excitația ventriculară eclozionând de obicei într-un punct al rețelei Purkinje.

Algoritmul propus de Brugada și colab. (1992) permite un diagnostic exact în 98% din cazuri.

Tahicardiile ventriculare polimorfe. TV are uneori complexe QRS polimorfe și de obicei îmbracă aspectul tahicardiei bidirecționale.

În aceasta aspectul este de BRD cu alternanță a axului electric QRS în plan frontal de la un ax hiperdeviat la stânga la unul hiperdeviat la dreapta. Complexele se înscriu deci alternativ în sens diferit.

Ritmul cardiac poate fi regulat. Există o alternanță regulată a intervalelor RR sau ritmul este neregulat.

Tahicardia bidirecțională este de obicei o TV autentică și numai excepțional este o TPSV cu bloc de ramură dreaptă permanent și transmitere alternantă pe cele două fascicule ale ramurii stângi, explicând alternanța de axă electrică QRS. Apare de obicei în intoxicația digitalică.

TORSADELE DE VÂRFURI

Constituie o TV polimorfă, la limita flutterului ventricular, deosebit de caracteristică.

Fusuri de câte 6–10 complexe QRS lărgite se succed cu sau fără intervale libere.

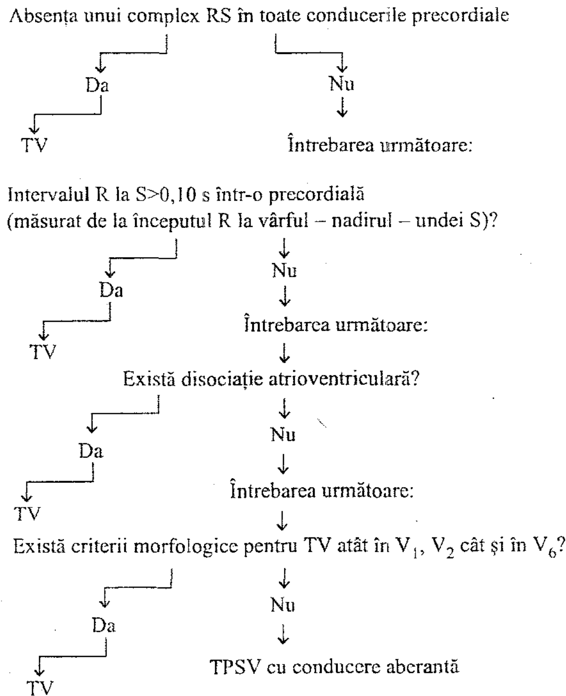
Dacă într-un fus partea ascuțită a complexelor (vârfurile) vor fi orientate în sus, în cel următor vor fi orientate în jos ș.a.m.d.

---

[1] Fuziunea poate rezulta între două activități ectopice ventriculare, ritmul de bază a TV și o extrasistolă ventriculară originară în teritoriul opus, care suprimă temporar, asincronismul ventricular. În mod similar în tahicardia supraventriculară cu aberanță ventriculară, prin apariția unei extrasistole cu originea în ventriculul opus celui cu ramura blocată funcțional poate determina complexe QRS de fuziune.

TABELUL XXI

Algoritmul lui Brugada şi colab. (1991) pentru diagnosticul tahicardiei cu complexe QRS lărgite



Criterii morfologice pentru diagnosticul tahicardiilor ventriculare[1]
(după Brugada şi colab., simplificat)

Următoarele modificări morfologice *sunt criterii de TV*:
Tahicardie cu aspect de BRD
V_1, V_2 – R monofazic
– QR sau RS
V_6: – amplitudine R/S<1[1)]

Tahicardie cu aspect de BRS
V_1 şi V_2
– Oricare din următoarele: R>0,03 s, interval mai lung de 0,06 s de la început QRS la nadir S; S croşetat V_6

[1)] În caz de aspect de BRD: QRS trifazic în V_1 sau V_6 sunt criterii de TPSV cu aberanţă ventriculară.

Complexele QRS își schimbă progresiv polaritatea, părând a se roti în jurul liniei izoelectrice (*fig. 23*). Termenul de *torsades de pointes* creat de Dessertenne s-a impus în literatura medicală mondială.

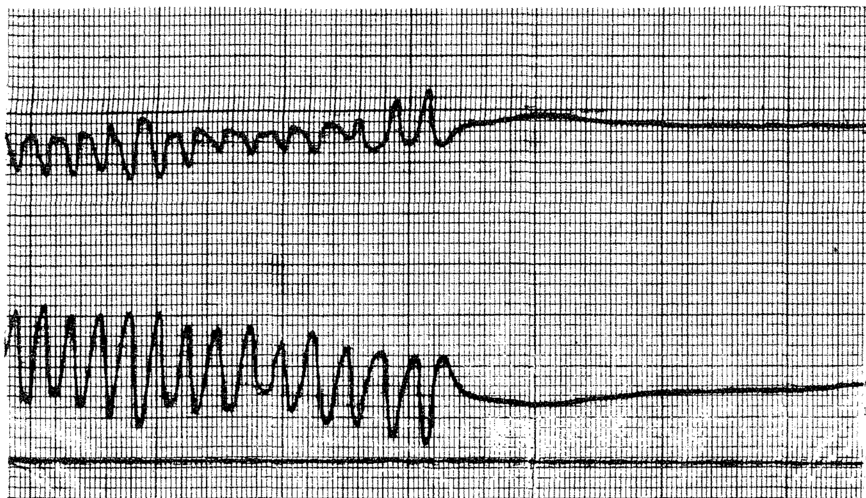


Fig. 23. – Torsadă de vârfuri în sindrom de Q–T lung idiopatic.
Torsadele sunt urmate de asistolă ventriculară.

Aceată tahicardie este de obicei nesusținută, dar poate fi și susținută ducând la sincopă, fibrilație ventriculară și moarte subită.

Aritmia este determinată de prezența postpotențialelor precoce *(early after depolarizations)* care o declanșează printr-un mecanism de trăgaci și este favorizată de tahicardie și de stimularea simpatică.

Torsadele *apar în trei eventualități clinice*:

1. În diastolele lungi din blocul AV de gradul II–III explicând apariția unei minorități din episoadele de sindrom Adams-Stokes.
2. La cardiaci fără QT prelungit.
3. Sindroamele de QT lungi sunt o cauză foarte importantă a torsadelor.

Prelungirea intervalului QT[1] în condițiile unui QRS de durată normală, exprimă o prelungire a repolarizării ventriculare ce favorizează acțiunea declanșatoare a postpotențialelor precoce.

---

[1] Tradițional intervalul QT se corectează pentru frecveța cardiacă (QTc) după formula Bazett.

$$QTC = \frac{\text{QT măsurat}}{\sqrt{\text{interval RR}}} \text{ în secunde}$$

Valori>0,44 s sunt considerate crescute.

Formula supracorectează QT pentru frecvențele cardiace ridicate. Preferăm formula Framingham (Sagie și colab., 1992) de corecție lineară (CL) a intervalului: QT_{LC}=QT măsurat+0,154 (1–RR)

Valorile normale sunt 0,332–0,420 s pentru bărbați și 0,344–0,432 s pentru femei.

Formele idiopatice se încadrează în trei entităţi:

1. Sindromul surdocardiac cu transmiterea autosomal recesivă şi surditate neurală congenitală.
2. Sindromul Romano-Ward fără surditate cu transmitere autosomal dominantă[1].
3. Cazuri sporadice fără surditate.

Cazurile sunt diagnosticate de obicei la copii şi tineri.

Persoanele interesate au o incidenţă mare a morţii subite.

Patogenic s-a incriminat un „dezechilibru simpatic cardiac", dar mecanismul principal este o scădere a conductanţei membranei pentru K care prelungeşte depolarizarea. Torsadele sunt declanşate adeseori de o stimulare simpatică, efort, frig, stimulare auditivă stresantă.

În special în formele idiopatice apariţia lor este favorizată de o disfuncţie sinusală (bradicardie şi pauze sinusale). Sunt precedate de prelungirea marcată a intervalului QT, modificări particulare ale undei T pentru mai mult de un complex după o extrasistolă).

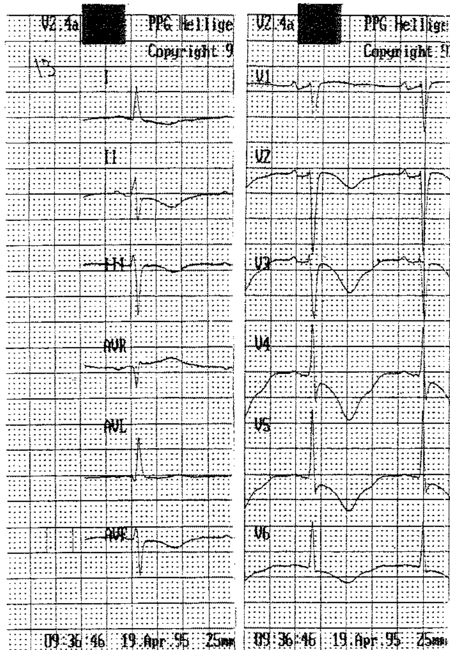


Fig. 24. Q-T lung.
AV=71/min. QT=0,446 sec. QTc=0,486 s în standard. Se remarcă marea prelungire QT în V_3–V_4 care include şi unda U. Cardiopatie ischemică, HBAS, tratament cu propafenonă.

Formele dobândite. Incidenţa crescută a morţii subite la persoanele cu Q–T lung a fost dovedită în: cardiopatia ischemică cronică, la supravieţuitorii unui infarct miocardic acut, la bolnavi cu fibrilaţie ventriculară resuscitaţi extraspitalicesc etc.

Prelungirile cele mai marcate QT se întâlnesc în ischemia subepicardică. Totuşi, QT lung la adult este în mare măsură iatrogen. Numeroase droguri ca: fenotiazina (Thioridazin), antidepresive, îndeosebi triciclice, Haloperidol, sulfamide antidiabetice, eritromicina i.v. şi pentamidina.

Mai important este faptul că acţiunea proaritmică a unor droguri antiaritmice, îndeosebi din clasa I-A (chinidină, procainamidă, propafenona) sau I-C (sotalolul şi mai puţin amiodarona), se explică prin acest mecanism.

Drogurile semnalate au în comun faptul că închid unele canale de K (cele reglate de ATP), prelungind durata potenţialului de acţiune.

Sunt implicate, de asemenea, hipocalcemia şi hipomagnezemia.

[1] Gena sindromului Romano-Ward este localizată pe braţul scurt al cromozomului 11 şi este „asociată" (poate identică) cu oncogena Harvey ras care codifică o proteină G ce controlează şi fluxul K^+ prin membrana celulară.

FLUTTERUL ŞI FIBRILAŢIA VENTRICULARĂ

Flutterul ventricular. Este o aritmie ventriculară foarte rapidă (>250/min), monomorfă şi regulată cu oscilaţii ample. Nu se mai distinge limita între faze de depolarizare şi repolarizare şi nu mai există diastolă electrică. De obicei este prost tolerată hemodinamic (sincopă). Diagnosticul diferenţial se face îndeosebi cu fibrilaţia şi flutterul atrial cu răspuns 1/1 din sindromul WPW. Deosebirea de torsadele de vârfuri este uneori dificilă. Degenerează de obicei în fibrilaţia ventriculară.

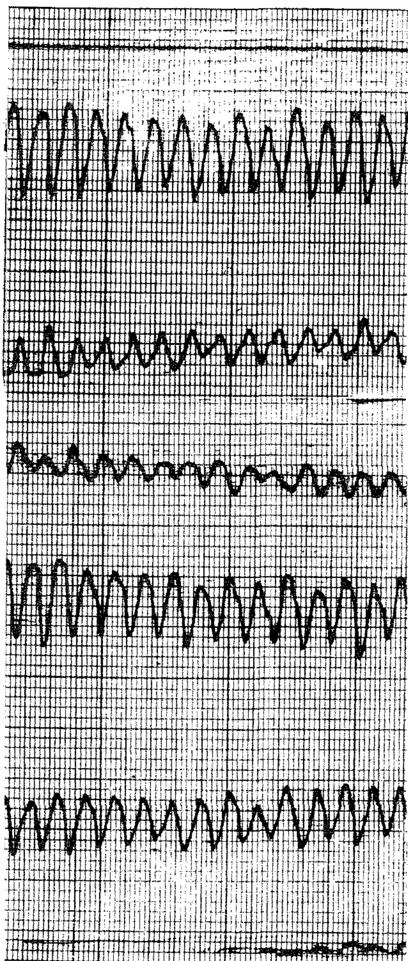


Fig. 25. – Flutter ventricular. AV=300/min. Undele sunt ample, regulate, fără diastole electrice între ele.

Fibrilaţia ventriculară (FV) este expresia unei depolarizări ventriculare anarhice. Miocardul este funcţional fragmentat în zone în grade variate de depolarizare şi repolarizare. Acţiunea mecanică a ventriculilor este pierdută, FV echivalând hemodinamic cu „oprirea" cardiacă.

Electrocardiograma arată un traseu ondulat cu unde de dimensiuni diferite, în care deflexiunile obişnuite au dispărut.

Distingem FV cu unde mari (cu frecvenţă <600/min) care evoluează spre FV cu unde mici şi frecvenţă mai ridicată.

Electroşocul este cu atât mai eficace cu cât undele sunt mai mari şi mai regulate.

Administrarea de adrenalină poate transforma FV cu unde mici în FV cu unde mari, făcând-o mai uşor reversibilă. FV este modul obişnuit de moarte a inimii. Formele autolimitate sunt extrem de rare şi discutabile (probabil torsade).

Apariţia pe cord intact este posibilă, dar excepţională. De obicei traduce o afectare miocardică severă. Cea mai frecventă cauză este cardiopatia ischemică: infarct miocardic acut, moarte subită ischemică, ischemic pe sechele infarct. Poate surveni însă în toate afectările miocardice severe primare sau secundare. Importanţa sa este excepţională deoarece reprezintă modul cel mai frecvent de „oprire cardiacă".

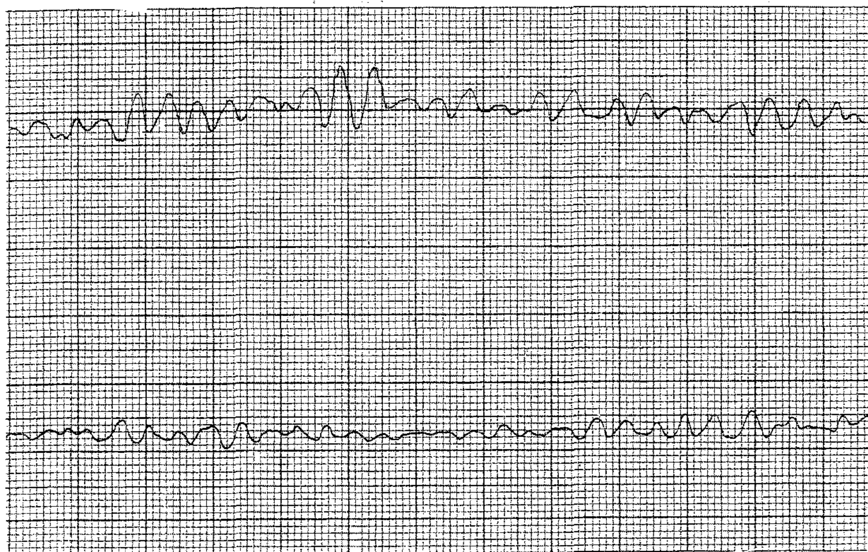


Fig. 26. – Fibrilație ventriculară.

Mecanismul declanșator este de obicei o extrasistolă ventriculară, survenind prin mecanisme diverse, dar cel de întreținere este sigur unul de microreintrare, favorizat de un substrat anatomofuncțional variabil și insuficient cunoscut. Se incriminează: excesul de K^+ în spațiul extracelular (provenit din celulele ischemiate), acumularea Ca^{2+} intracelular, acumularea de acizi grași liberi și radicali liberi (mai ales în aritmiile prin reperfuzie), stimularea simpatică.

FV din infarct se clasifică în primară și secundară. Clasificarea este extrapolabilă parțial și la alte condiții clinice.

FV primară apare în absența șocului sau insuficienței cardiace. Este independent de dimensiunile infarctului; de obicei este determinată de o extrasistolă ventriculară precoce (fenomenul R/T); procentul defibrilărilor reușite este mai mare de 90%. Unii autori consideră că poate fi împărțită în precoce (primele 30 min de la începutul durerii), relativ tardivă (30 min–8 ore); tardivă (după 8 ore) și FV de reperfuzie. Substratul este probabil diferit ca și eficacitatea drogurilor. În orice caz ea scade exponențial cu incidență de la momentul declanșării infarctului.

FV secundară survine la bolnavii cu șoc sau insuficiență cardiacă. Este indusă de obicei de o extrasistolă ventriculară tardivă sau rezultă din degradarea unei TV. Șansele de resuscitare reușită sunt minime.

RITMUL IDIOVENTRICULAR ACCELERAT

Se caracterizează printr-o secvență de complexe QRS lărgite și deformate. Frecvența este mai ridicată decât a ritmului idioventricular și mai rară decât a TV: circa 70–125/minut. Limitele în raport cu aceste aritmii sunt într-o măsură arbitrare.

Accesele sunt de obicei scurte, dar pot fi și susținute. Sunt totdeauna recidivante.

Morfologia complexelor QRS este diferită și variabilă de la acces la acces. În infarct, aceasta depinde și de localizarea infarctului. De obicei există disociația AV cu frecvente capturi și complexe de fuziune. Transmiterea retrogradă la atrii este rară. Bine tolerate hemodinamic, nu degenerează în aritmii mai grave.

Cauza principală este IM în faza acută (>80%); fiind în principal o aritmie de reperfuzie, fie ea spontană sau terapeutică (în primele 5 ore) având în acest sens și o valoare diagnostică.

Apare uneori și în intoxicația digitalică, blocul AV gr. III etc.

Mecanismul de producere este exacerbarea automatismului centrilor ventriculari, dar uneori este determinată de postdepolarizări tardive.

Nu necesită tratament. Adeseori dispare prin tahicardizare spontană sau terapeutică (atropină) a ritmului de bază.

SCĂPAREA VENTRICULARĂ ȘI RITMUL IDIOVENTRICULAR

Bătaia scăpată ventriculară este determinată de un pacemaker ventricular. Apare în caz de bradicardie sinusală, bloc SA, disociație AV sau în pauzele postextrasistolice, fiind totdeauna un fenomen secundar (pasiv).

Se caracterizează prin apariția tardivă în raport cu ritmul de bază a unui complex ventricular lărgit și deformat. Momentul apariției o deosebește de EV.

Un șir de scăpări ventriculare constituie ritmul idioventricular (vezi blocul AV). Tratamentul este al tulburării de fond.

PROGNOSTICUL ARITMIILOR VENTRICULARE

Prognosticul aritmiilor ventriculare este dependent în esență de două elemente: caracterele aritmiei și prezența sau absența cardiopatiei structurale (organice), în mod deosebit a disfuncției ventriculare stângi.

Prognosticul este extrem de variabil, cuprinzând un spectru larg, de la inocuitatea completă, imediată, dar și pe termen lung, până la riscul letal în secunde.

Împărțirea prognostică cea mai simplă este în: AV benigne, AV potențial maligne și AV maligne.

Această clasificare, desigur schematică, are o mare importanță în stabilirea indicațiilor terapeutice. Ea ține seama de boala de bază și de caracterele aritmiei.

Aritmiile ventriculare benigne. Survin de obicei la indivizi fără cardiopatii decelabile. De cele mai multe ori este vorba de extrasistole ventriculare monomorfe, rare, de origine ventriculară dreaptă. De obicei predomină în repaus, dar pot surveni și la efort. Dubletele și tripletele sunt rare.

Este, de asemenea, și cazul marii majorități a EV survenind în prolapsul valvular mitral primar.

Aritmiile ventriculare potențial maligne (aritmii ventriculare complexe). Apar de regulă pe cord bolnav. Îmbracă aspectul de extrasistole ventriculare

clasa III–V Lown sau de TV nesusținută mono- sau polimorfă. De obicei sunt asimptomatice și bine tolerate hemodinamic. Sunt importante în măsura în care anunță aritmii ventriculare maligne sau moartea subită aritmică. Sunt semnificative îndeosebi în: infarctul acut, sechele de infarct, cardiomiopatii, intoxicația digitalică, insuficiența cardiacă.

Unele TV cu scurte salve (forme Gallavardin) și TV susținută monomorfă pe cord indemn („Bouveret ventricular") au prognostic bun în pofida aspectului ECG alarmant.

Aritmiile ventriculare maligne. Categoria cuprinde TV susținută, îndeosebi prost tolerată hemodinamic (sincopă, șoc etc.), torsadele de vârfuri și fibrilația ventriculară.

Acestea au un prognostic vital imediat sever.

Chiar dacă se reușește conversia, au tendința de a recidiva și de a determina până la urmă moartea subită. Cu excepția torsadelor apar pe o cardiopatie de fond severă, adeseori cu disfuncție ventriculară stângă.

Pentru aritmiile ventriculare potențiale maligne și maligne, aprecierea contextului clinic este deosebit de important: I.M. acut, I.M. sechelar, anevrismul ventricular, ischemia miocardică activă (dureroasă sau silențioasă), prezența prelungirii intervalului QT; HVS, dilatația VS pot fi apreciate prin metode curente ECG și ecocardiografice.

O semnificație deosebită revine următoarelor determinări:

1. Fracției de ejecție (radioizotopic sau ecocardiografic, a cărei reducere crește riscul morții subite).

2. ECG Holter care apreciază numărul și complexitatea extrasistolelor pe 24 ore.

3. Determinarea prezenței potențialelor tardive ventriculare.

4. Investigația electrofiziologică invazivă cu stimularea ventriculară programată.

Posibilitatea declanșării unei TV susținute comportă riscul apariției aritmiilor maligne. Se poate aprecia astfel și eficacitatea medicamentelor antiaritmice.

TRATAMENTUL ARITMIILOR VENTRICULARE

Aritmiile ventriculare benigne necesită tratament numai în măsura în care sunt simptomatice. Mult mai important este tratamentul aritmiilor ventriculare potențial maligne sau maligne.

Obiectivul terapeutic principal este prevenirea fibrilației ventriculare și a morții subite aritmice, toate măsurile diagnostice și terapeutice fiind subordonate acestui obiectiv.

Tratamentele antiaritmice sunt de regulă numai una din componentele planului terapeutic al bolnavilor cu aritmii ventriculare care cuprinde de asemenea intervenții asupra: bolii cauzale, a disfuncției ventriculare, tulburărilor electrolitice, intoxicațiilor, hipoxiei etc. Acestea au adeseori chiar un rol predominent.

a) **Tratamentul aritmiilor ventriculare benigne.** Scopul tratamentului este exclusiv ameliorarea simptomatică, adică dispariția palpitațiilor, uneori angoasante și prin aceasta alterând „confortul" bolnavului. Implicit cele asimptomatice nu impun tratament antiaritmic.

Se încearcă identificarea factorului cauzal: consum de cafea, alcool, abuz de fumat, făcându-se indicațiile terapeutice în consecință.

Adeseori persoanele respective au un tonus simpatico-adrenergic crescut, fiind supuse unui mare stres psihosocial. Uneori au un sindrom cardiac hiperkinetic, sau forme ușoare de prolaps mitral. Bolnavii răspund în general favorabil la administrarea de betablocante în doze mici, de ex. propranolol. La bolnavii cu extrasistole numeroase în tot cursul nictemerului se vor prefera drogurile cu hemiviață lungă (metoprolol, atenolol).

Dacă aritmiile ventriculare sunt mai rebele, se pot administra cure de câteva săptămâni de antiaritmice de clasa I: chinidină, disopiramidă etc. Se vor evita amiodarona (din cauza severității și frecvenței efectelor adverse generale) și drogurile din clasa I C (deși la acești bolnavi efectul proaritmic este minim).

Uneori este suficientă o singură doză pe zi, dacă aritmiile au orar fix.

Administrarea de doze mici de tranchilizante este bine venită și uneori chiar singură, eficientă: meprobamat, diazepam, extraveral etc.

Tratamentul aritmiilor potențial maligne. Obiectivul principal este prevenirea FV și a morții subite, a morții cardiace în general care poate avea și alte mecanisme (de ex. bloc AV cu sindrom Adams–Stokes).

Ameliorarea simptomatică, atât timp cât este vorba numai de palpitații, trece evident pe planul al doilea. De altfel, majoritatea aritmiilor ventriculare sunt asimptomatice sau ușor simptomatice.

Revenind la obiectivul principal enunțat, ritmologia tradițională – dinainte de studiile CAST – admitea corelația dintre aritmiile spontane sau provocate prin explorări invazive cu prognosticul pe termen lung al bolnavului și în consecință admitea că reducerea numărului și complexității extrasistolelor ar ameliora prognosticul *quoad vitam* al bolnavilor. Se ignora astfel că aritmiile sunt numai un semn al cardiopatiei subiacente și că eficacitatea antiaritmică a unui drog nu implică *ipso facto* că acesta ameliorează prognosticul vital. Se considera deci că două fenomene numai paralele, aritmiile ventriculare complexe și moartea subită, ar fi legate printr-o legătură de la cauză la efect.

În fapt cele două fenomene se pot disocia și chiar modifica discordant. Astfel, betablocantele, antiaritmicele „slabe", reduc mortalitatea postinfarct, pe când antiaritmicele foarte eficace (flecainida etc.) cresc incidența morții subite.

Valoarea investigațiilor neagresive: testul de efort, electrocardiografia Holter este limitată pentru aprecierea eficacității reale pe termen lung. O valoare deosebită revine însă determinării fracției de ejecție (FE) a ventriculului stâng. Reducerile sub 40% și mai ales sub 30% au o semnificație peiorativă. Totuși, aceste metode permit în multe cazuri identificarea unui antiaritmic activ.

În lipsa unor posibilități de investigație și tratament moderne, este dificil să se stabilească o atitudine terapeutică empirică de eficacitate cât de cât sigură.

La coronarieni, mai ales postinfarct, ameliorarea bolii de fond este imperativă, îndeosebi la cei cu FE scăzută: administrarea inhibitorilor enzimei de conversie, angioplastia transluminală, by-pass-ul coronarian etc., și desigur administrarea de betablocante chiar la cei cu manifestări ușoare și controlate terapeutic de insuficiență ventriculară stângă.

Ca antiaritmic se preferă amiodarona 200–400 mg pe zi, 5–7 zile, după un prealabil tratament de încărcare.

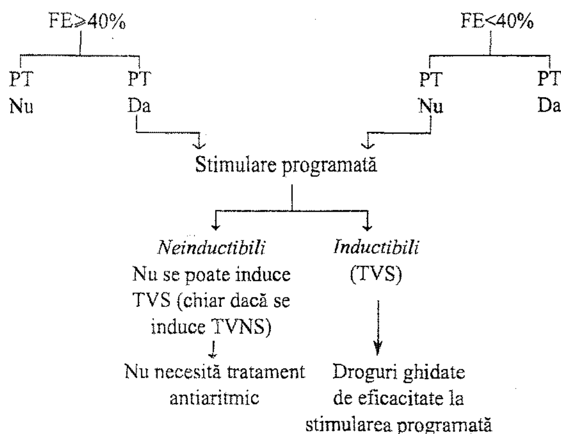
Studii „deschise" par să arate că drogul este eficace. Sunt mai multe studii populaționale în curs care cercetează problema. Ca droguri alternative se pot

considera propafenona şi solalolul care sunt însă inotrop negative. Administrarea de săruri de Mg şi K este probabil eficace, fiind obligatorie în caz de hipokaliemie cu sau fără hipomagneziemie.

O abordare modernă se poate realiza după algoritmul propus de J. M. Fontaine (1992), care include electrocardiograma mediatizată de semnal şi – în cazuri selecționate – stimularea programată endocavitară (tabelul XXII).

TABELUL XXII

Algoritm pentru stabilirea atitudinii terapeutice în tahicardia ventriculară nesusținută (Fontaine, 1992)



Legendă:

FE = fracție de ejecție ventriculară stângă
PT = potențiale tardive la electrocardiograma cu semnal mediatizat
TVS = tahicardie ventriculară susținută
TVNS = tahicardie ventriculară nesusținută

Tratamentul aritmiilor ventriculare potențial maligne în situații speciale. a) *În infarctul miocardic acut.*

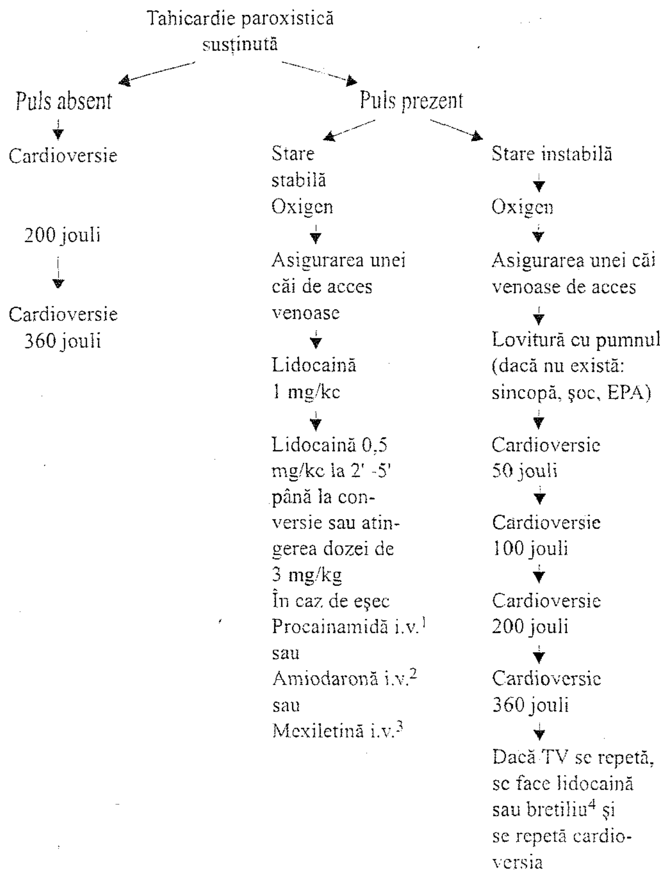
Bolnavul va fi monitorizat şi se va stabili o cale de acces venoasă.

Apariția de extrasistole ventriculare îndeplinind criterii de gravitate impune administrarea de lidocaină (xilină) 1% astfel: se face un bolus de 1 mg/kc. Dacă aritmia nu dispare în 2–5' se administrează un nou bolus de 0,5 mg/kc care se poate repeta la acelaşi interval până la o doză totală de 3 mg/kc.

În caz de răspuns favorabil se continuă cu perfuzie 2–4 mg/min (2 mg dacă a răspuns la prima doză; 4 mg dacă a răspuns la doza maximă). Nu se vor depăşi 2 g lidocaină în 24 ore.

În caz de eşec se administrează: procainamidă, mexitil sau amiodaronă.

Algoritm pentru tratamentul TV susținute (AHA modificat)



[1] Procainamidă 100 mg în 5' până la oprirea aritmici sau atingerea dozei de 1 g
[2] Amiodaronă 300–450 mg lent intravenos
[3] Mexiletină 25 mg/min până la 100–250 mg
[4] Bretiliu tosilat 300 mg i.v.

Asocierea sulfatului de magneziu i.v. este probabil utilă.

b) *În intoxicația digitalică*

Tratamentul este similar cu cel al profilaxiei recurenței TV susținute digitalice.

Tratamentul accesului de TV. Reprezintă o extremă urgență din două motive: degradarea hemodinamică – dacă nu există de la început – se produce rapid; apariția FV este iminentă.

Se apreciază cât mai urgent prezența sau absența pulsului și dacă există semne de instabilitate hemodinamică: durere toracică, dispnee, hipotensiune severă, insuficiență cardiacă congestivă, EPA, infarct miocardic, sincopă. Aceste date simple ajută la aplicarea unui *algoritm terapeutic* (tabelul XXIII) care presupune fie *cardioversie*, fie *tratament farmacologic*.

După conversie, tratamentul antiaritmic se aplică în continuare, de preferință cu drogul care s-a dovedit eficace (de obicei lidocaină).

Tratamentul TV digitalice se face cu: difenilhidantoină sau xilină i.v. Uneori este utilă administrarea de sulfat de magneziu i.v. Administrarea de chinidină și betablocante ca și conversia electrică trebuie evitate.

Dacă este posibil, se administrează Digibind, fragmente FAB al anticorpilor antidigoxină, 400 până la maximum 800 mg în perfuzie.

Ulterior, pe lângă oprirea drogului, se corectează eventuala hipopotasemie, se administrează săruri de magneziu și se continuă tratamentul cu difenilhidantoină per os.

Tratamentul torsadelor de vârfuri. Este complet diferit de a celorlalte aritmii ventriculare. În blocurile AV – cu sindrom Adams–Stokes – se administrează atropină i.v., izoproterenol în perfuzie și/sau se inseră un pacemaker.

Forma apărând în sindromul de QT lung dobândit răspunde spectacular la sulfat de magneziu: 2 g intravenos lent urmat de o perfuzie de 3–20 mg/minut.

Prevenirea recidivelor – în această formă – se bazează pe oprirea eventualului drog incriminat, administrarea de săruri de magneziu și potasiu, inițial în perfuzie și apoi per os. În formele genetice betablocantele s-au demonstrat utile profilactic, dar eficacitatea nu este absolută. Simpatectomia cervicotoracică stângă și-a dovedit utilitatea (parțial) în formele rebele la betablocante. Nu arareori bradicardia sinusală împiedică administrarea betablocantelor. Aceasta poate fi realizată numai după implantarea unui pacemaker. Administrarea antiaritmicelor de clasa I C posibil și III este formal contraindicată ca și a altor droguri care prelungesc intervalul QT.

Tratamentul FV

FV constituie o urgență extremă, tratamentul instituit mai târziu de 2'–3' nemaiputând evita moartea bolnavului. Singurul tratament realmente eficace este defibrilarea electrică.

Dacă bolnavul este monitorizat, FV poate fi diagnosticată practic instantaneu. Se va aplica imediat un șoc electric de 200 jouli fără alte măsuri de reanimare. În caz de eșec se pot aplica până la 4 șocuri electrice sau chiar mai multe, cu energie crescândă, 200–300–400 jouli. Dacă nu se obține defibrilarea, se administrează adrenalină 1 mg în soluție $1\permil$ i.v. sau 2 mg pe sonda de întreținere și se repetă șocul electric. Dacă bolnavul rămâne în fibrilație, se administrează lidocaină și apoi bretiliu tosilat 5 mg/kc, administrarea fiecărui drog fiind urmată de un șoc electric de 360–400 jouli.

La bolnavii nemonitorizați secvența acțiunilor este: lovitură cu pumnul în regiunea precordială, masaj cardiac extern și respirație asistată, înregistrarea ECG. Dacă se confirmă FV, tratamentul de bază este tot șocul electric repetat, în modul stabilit mai sus. Întrucât FV este cauza principală a opririi cardiocirculatorii, unii preconizează, de la început, defibrilarea electrică care poate fi practic întârziată de alte măsuri prevăzute în planul de resuscitare. Dacă oprirea cardiacă a durat mai mult – ceea ce este regula – se administrează bicarbonat de sodiu 1 mEq/kc intravenos, după care defibrilarea poate fi eficientă. Dacă defibrilarea reușește, se continuă tratamentul cu lidocaină, inițial în bolus și apoi în perfuzie. (Vezi și resuscitarea cardiorespiratorie).

Șocul electric se va aplica imediat – dacă este posibil – la electrocutați sau în intoxicația oxicarbonată (incendii) la care cauza opririi cardiace este întotdeauna FV, iar tratamentul aplicat la timp aproape constant eficace.

Prevenirea recidivelor aritmiilor ventriculare maligne. Problema este una dintre cele mai dificile ale cardiologiei. Tratamentul bolii de fond și implicit a „substratului aritmogen" joacă un rol dominant. Îndeosebi se va optimiza tratamentul cardiopatiei ischemice cronice (nitriți, betablocante, aspirină, angioplastie transluminală, revascularizație) și a insuficienței cardiace (inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice etc.), echilibrarea electrolitică.

În ceea ce privește tratamentul antiaritmic propriu-zis, soluțiile preconizate sunt trei. Ele nu sunt echivalente ca eficiență și aplicarea uneia din ele se decide în special în funcție de posibilitățile tehnico-materiale de care dispunem.

TABELUL XXIV

Efectele terapiei antiaritmice de lungă durată asupra mortalității, reieșind din studii randomizate, placebocontrolate, Roden, 1994

Efect	*Terapie*
Creșterea mortalității	Encainidă Flecainidă Moricizină (termen scurt)
Reducerea mortalității	Betablocante (propranolol, timolol, metaprolol)
Posibil reducerea mortalității	Amiodaronă
Nu sunt disponibile date adecvate	Disopiramidă* Moricizină (termen lung)* Chinidină* Mexiletină* Procainamidă Propafenonă Tocainidă Sotalol

* Cel puțin unele studii arată o tendință spre creșterea mortalității

Abordarea empirică. Se bazează pe alegerea empirică a unui drog eficace cu un minim de efecte adverse. Proaritmia este imprevizibilă și survine în special la bolnavii cu disfuncție severă ventriculară stângă. Trebuie contat pe o recurență relativ mare (10% în primul an, 5% în următorii 3 ani). Am menționat mai sus importanța proaritmiei. În tabelul XXIV sunt redate efectele antiaritmicelor pe mortalități.

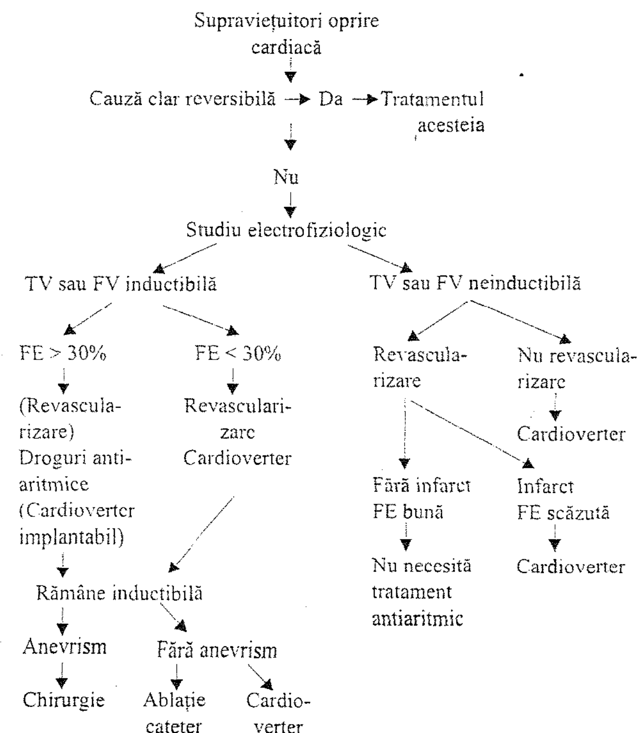
Probabil drogul de elecție este amiodarona asociată tratamentului de fond al cardiopatiei (betablocante, inhibitori enzimă de conversie, nitrați, proceduri de revascularizare etc.).

Amiodarona, 200–400 mg pe zi, reduce moartea subită la bolnavii postinfarct la 9%, ceea ce este sub cifrele obținute cu antiaritmice convenționale. Ca drog alternativ se poate considera sotalolul sau eventual propafenona.

Abordarea neinvazivă. Urmărirea tratamentului antiaritmic prin probă de efort repetată și ECG-Holter este evident superioară în rezultate.

TABELUL XXV

Algoritm pentru tratamentul supraviețuitorilor unei opriri cardiace (coronarieni)
(după Knilas și Prystowsky, 1992)



Se urmărește: dispariția TVNS și a fenomenului R/T, reducerea cu >90% a cupletelor și cu >50% a numărului de ESV.

Bolnavii la care se identifică un tratament farmacologic eficace au un prognostic vital mai bun.

Abordarea invazivă permite probabil obținerea unor rezultate superioare.

În tabelul XXV redăm un algoritm diagnostic-terapeutic (Knilas și Prystowsky, 1992) propus pentru coronarieni. Necesită facilități diagnostice și terapeutice (cardioverter implantabil) extrem de costisitoare, deci din păcate de obicei inabordabile.

Grupul cu TV/FV inductibilă necesită tratament medicamentos în funcție de eficiență, dacă au FE relativ bună. Dacă este scăzută, cardioverterul implantabil este singura soluție eficace.

Grupul cu TV/FV neinductibilă reprezintă un grup neomogen. O parte nu necesită decât tratamentul de fond, ceilalți, dacă au FE scăzută, implantarea unui cardioverter.

La bolnavii cu FE bună și fără potențiale tardive, care au prognostic mai bun, se poate renunța la explorarea invazivă. Un mic număr de cazuri pot beneficia de metodele ritmologiei intervenționale sau chirurgiei antiaritmice.

BLOCURILE CARDIACE

Prof. dr. AL. IOAN
Dr. D. T. PROTOPOPESCU

După nivelul tulburării de conducere distingem:
I. Blocuri sinoatriale
II. Blocuri atrioventriculare
III. Blocuri intraventriculare

I. BLOCURILE SINOATRIALE

Sunt de o importanță practică relativ redusă. Apar de obicei în sindromul sinusului bolnav sau în intoxicații digitalice. Blocurile sinoatriale sunt clasate în trei grade, analog cu cele atrioventriculare.

Blocul sinoatrial de gradul I nu se poate detecta decât prin înregistrări intraatriale.

Blocul sinoatrial de gradul II reprezintă aspectul cel mai caracteristic și se traduce prin pauze sinusale intermitente.

– Tipul II Blumberger, sau blocul sinoatrial de tip comun se caracterizează prin pauze sinusale intermitente a căror lungime este multiplul (aproximativ) al ciclului de bază. Blocul 2/1 este cel mai adesea întâlnit și dacă este de durată nu poate fi distins de bradicardia sinusală. Pot fi înregistrate și grade de bloc mai înalt: 3/1–4/1.

– Tipul I Blumberger, cu perioade tip Wenckebach, este mai rar. Se disting două varietăți: cea mai frecventă comportă o diminuare progresivă a incrementului înaintea pauzei, deci o diminuare progresivă a intervalelor PP precedând pauza. Varietatea cealaltă, mult mai rară, comportă o augmentare progresivă a incrementului cu discretă creștere a intervalelor PP precedând pauza. Există și a treia formă, excepțională, cu increment variabil.

Blocul sinoatrial de gradul III este caracterizat prin absența prelungită a undei P sinusale, cu apariția adesea a unui ritm joncțional de supleere, putând antrena activarea atrială retrogradă (P negativ în D II și D III) (vezi mai jos fenomenul Wenckebach).

II. BLOCURILE ATRIOVENTRICULARE

Sunt disritmii cardiace generate de întârzierea sau întreruperea intermitentă sau permanentă a conducerii de la atrii la ventriculi, asigurată normal de joncțiunea AV și sistemul His-Purkinje. Rezultă astfel întârzierea sau „ruptura" relațiilor temporale între activitatea atrială și cea ventriculară.

CLASIFICĂRI ALE BAV

Întârzierea sau blocarea transmiterii AV a impulsurilor poate fi unidirecțională (anterogradă sau retrogradă) sau bidirecțională.

Blocul este *intermitent*, când pe același traseu ECG se remarcă perioade de bloc și de absența a acestuia, *tranzitoriu* sau *acut*, când este reversibil, retrocedând în minute, ore, zile sau săptămâni (dar cu posibilitatea reapariției), *permanent* sau *cronic*, când este definitiv instalat, având în general un substrat lezional ireversibil și *paroxistic*, când apare și se termină brusc (în general dependent de frecvență).

BAV mai pot fi, în funcție de existența sau nonexistența substratului anatomic demonstrabil, *organice* sau *funcționale*.

Cea mai cunoscută clasificare a BAV le repartizează în trei grade, definite de severitatea tulburării de conducere:

Blocul AV gr. I în care conducerea este întârziată, dar toate impulsurile sunt conduse.

Blocul AV gr. II are 4 forme:

a) Perioadele Luciani-Wenckebach (sau tipul Mobitz I), caracterizat de prelungirea progresivă a conducerii până când un impuls nu mai este condus ș.a.m.d.

b) Tipul Mobitz II, în care are loc blocarea intermitentă a impulsului fără prelungirea prealabilă a conducerii.

c) Tipul 2/1 – reprezintă forma limită a tipurilor precedente, numai unul din două impulsuri este condus la ventriculi.

d) De „grad înalt" sau „avansat", indică blocajul a două sau a mai multor impulsuri consecutive.

Blocul AV gr. III, complet sau total, există când nici un impuls nu mai este condus: atriile și ventriculii funcționează independent fiecare în ritmul propriu.

Pentru toate cele trei grade de bloc AV, tulburarea de conducere poate fi localizată în atrii, NAV, sistemul His-Purkinje și orice combinații între acestea.

În funcție de morfologia complexelor ventriculare, clasificarea BAV se face în *BAV cu complexe QRS înguste* (<0,11 sec.), tipul A și *BAV cu complexe QRS largi* (≥0,12 s), tipul B.

Tipul A sugerează localizarea în amonte de bifurcația fasciculului His (în NAV sau în trunchiul comun al fasciculului His), iar tipul B, localizarea în ramuri sau fascicule, fie singure, fie asociate cu blocul nodal.

Complexele QRS largi (tip B) corespund de obicei unui bloc bilateral complet al ambelor ramuri hisiene, respectiv unui bloc complet trifascicular. Ele au durată ≥0,12 s, având un aspect de BRS sau BRD, cu sau fără hemibloc, mai mult sau mai puțin tipic, în funcție de localizarea pacemakerului ventricular.

Mai rar este vorba de un bloc „înalt" cu pacemaker hisian complicând un bloc de ramură preexistent sau viceversa. În acest caz doar frecvența mai ridicată și hisiograma pot preciza diagnosticul.

Clasificarea topografică ia ca referință trunchiul fasciculului His, și stabilește sediul tulburării de conducere AV (esențială fiind identificarea deflexiunii H, pe electrocardiograma hisiană). Se disting:

• *BAV suprahisiene*, sau „sus-situate", localizate în amonte de trunchiul comun al fasciculului His. Sunt de regulă blocuri nodale prin afectarea nodului însuși și mai rar a conexiunilor sale atriale (AN).

• *BAV infrahisiene* sau „jos situate" relevă o atingere bilaterală a celor două ramuri ale trunchiului hisian sau a celor trei fascicule ale sale, sediul lor situându-se distal de diviziunea acestuia.

Marea majoritate a autorilor acceptă și *localizarea intrahisiană* a BAV. BAV intrahisiene sau tronculare corespund unor leziuni foarte localizate, pe

TABELUL XXVI

Corelații între sediul și gradul BAV

Sediu	*Gradul de bloc*	
Intraatrial	BAV	• gr. I • gr. II - Luciani-Wenckebach
Nodal și intrahisian	BAV	• gr. I • gr. II - Luciani-Wenckebach • 2/1 • de grad înalt • gr. III Rarisim: gr. II tip Mobitz II
Infrahisian	BAV	• gr. I • gr. II • tip Mobitz II • 2/1 • de grad înalt • gr. III Rarisim: gr. II tip Luciani-Wenckebach

fasciculul His, înainte de bifurcația sa. Desigur, pot coexista mai multe nivele ale sediului blocului (bloc „etajat", *multilevel block*). Tabelul XXVI prezintă corelații între sediul și gradul BAV.

Electrograma hisiană și topografia (sediul) BAV. Sugerat de ECG de suprafață, sediul BAV este precizat de electrocardiografia endocavitară.

Electrograma hisiană, introdusă de Scherlag (1969) permite, prin tehnica cateterizării venoase percutane Seldinger, poziționarea vârfului unei sonde-electrod multipolare, transtricuspidian și paraseptal în V.D., pe o distanță de circa 1 cm; înregistrează astfel depolarizările porțiunii inferioare a A.D., fasciculului His și debutul celei ventriculare, obținându-se 3 deflexiuni, respectiv A; H; V.

Prin înregistrarea concomitentă a ECG de suprafață se obțin o serie de intervale (PH, AH, HV) ce permit diagnosticul topografic al tulburărilor de conducere AV. Semnificația, modalitatea de calculare și valorile normale se găsesc în fig. 27.

Cum viteza de conducere hisiană este foarte mare, intervalul H–V reflectă de obicei tulburări de conducere în partea inferioară și în diviziunile fasciculului His.

Blocurile AV suprahisiene au intervalul A–H prelungit sau deflexiunea A nu este urmată de deflexiunea H. În blocurile subhisiene este prelungit intervalul HV sau deflexiunile AH nu sunt urmate de deflexiunea V. Blocurile intrahisiene în care deflexiunea H este dedublată sunt mult mai rare.

Electrograma hisiană este utilă în practică îndeosebi în explorarea blocurilor bifasciculare cu sau fără P–R prelungit și a celor monofasciculare în special pentru a se demonstra prezența sau absența blocului subhisian care, chiar parțial, are un prognostic mai grav decât cel suprahisian avansând de regulă indicația de electrostimulare.

ETIOLOGIA BAV

BAV au *multiple cauze*, însă pentru orientarea terapeutică este esențial de a se distinge *blocurile acute*, unde important este de a se depăși momentul critic așteptând revenirea la conducerea normală de blocuri cronice, care pun problema oportunității implantării unui stimulator definitiv. Cauzele cele mai comune ale blocurilor acute sunt: infarctul miocardic acut, procese inflamatorii infecțioase sau nu, chirurgia cardiacă, supradozajul medicamentos, iar a celor *cronice*, cardiopatia ischemică (în afara infarctului miocardic acut și sechelelor sale), boli degenerative (bloala Lenègre, boala Lev), valvulopatii calcificate etc.

O încercare de sistematizare etiopatogenică a BAV este prezentată în tabelul XXVII.

CONSECINȚELE HEMODINAMICE ALE BAV

Ritmul cardiac fiind unul din factorii determinanți ai performanței cardiace, consecințele hemodinamice ale BAV, îndeosebi ale celui complet, vor fi în funcție de: 1. severitatea bradicardiei realizate; 2. starea rezervei funcționale miocardice; 3. pierderea sincronizării AV și a celei ventriculare.

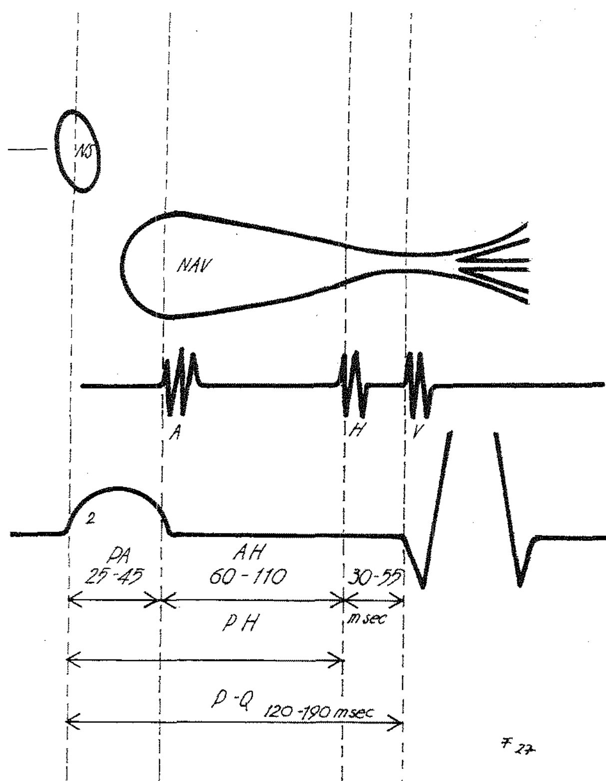


Fig. 27. – Schema electrogramei hisiene.

Interpretare:

– prelungirea intervalului AH: bloc parțial (încetinire de conducere) suprahisian;
– prelungirea intervalului HV: bloc parțial (încetinire de conducere) subhisian;
– deflexiune hisiană dedublată $H-H_1>25$ msec.: bloc parțial intrahisian;
– pentru undele P blocate deflexiunea H nu urmează unda P, dar precedă complexul QRS; blocare completă suprahisiană;
– undele P blocate sunt urmate de deflexiunea H, complexele QRS nu sunt precedate de H; blocare completă subhisiană;
– unda P blocată este urmată de deflexiunea H, iar complexul QRS este precedat de H_1; blocare completă intrahisiană.

Bradicardia severă determină scăderea debitului cardiac, deși debitul sistolic crește prin măsurarea perioadei de umplere ventriculară, tinzând să compenseze această scădere.

Efectul nociv al bradicardiei excesive va fi mai pronunțat la pacienții cu performanță cardiacă deja alterată. Extracția oxigenului de către țesuturi și rezistențele vasculare (sistemică și pulmonară) pot fi crescute compensator.

Aceste tulburări hemodinamice, inerente BAV, ce evoluează cu bradicardie severă sunt asimilabile unei insuficiențe cardiace ce se va exterioriza clinic, pe măsura accentuării bradicardiei și epuizării mecanismelor compensatorii și/sau scăderii „rezervei" miocardice (vârstă, HTA, cardiopatie ischemică, valvulopatie).

TABELUL XXVII

Etiologia BAV

I. **BAV „acute"**
- infarctul de miocard
- de origine infecțioasă sau inflamatorie: RAA, difterie, endocardită infecțioasă
- postoperatorii
- medicamentoase: digitală, betablocante, amiodaronă
- „criptogenetice": apărute în context inflamator, fără etiologie clară, dar rapid rezolutive

II. **BAV „cronice"**
- Congenitale
  - A. Izolate
  - B. Asociate unei alte malformații cardiace: DSV, DSA etc.
- Dobândite
  - A. Secundare
    - Valvulopatii calcificate (mai ales aortice)
    - Calcificarea inelului mitral
    - Cardiopatia ischemică cronică
    - Cardiomiopatii: cardiomiopatii hipertrofice obstructive și nonobstructive, cardiomiopatii dilatative
    - Colagenoze: LES, sclerodermie etc.
    - Boli infiltrative și granulomatoase: sarcoidoza, amiloidoza, hemocromatoza
    - Boli tumorale cardiace (primitive, secundare) postoperatorii
    - Întreruperea fasciculului His prin: secțiune chirurgicală, crioterapie sau fulgurație
  - B. Idiopatice – degenerative neischemice
    - Boala Lenègre
    - Boala Lev

III. **BAV „particulare"**
- **BAV „paroxistice"**, timp de mai multe luni sau ani – înainte de a deveni constante (puls lent permanent) având un mecanism încă incomplet elucidat (probabil dependent de frecvență)
- **BAV „vagale"**
  - A. Hipertonia vagală „acută"
  - B. Vagotonia „cronică": se observă la anumiți subiecți tineri, mai ales sportivi de performanță (BAV nodal de gr. I sau II, permanent în repaus, dar care dispare la efort, total asimptomatic)

Astfel, *scăderea indexului cardiac* va fi responsabilă de: *a.* apariția sau agravarea insuficienței cardiace; *b.* hipoperfuzia teritoriilor cu semnificație vitală (coronarian, cerebral).

Ischemia coronariană manifestă clinic (angor) sau „silențioasă" poate reduce suplimentar performanța cardiacă și agrava gradul de bloc.

Ischemia cerebrală va fi exprimată prin: deficit intelectual, tulburări de comportament sau ale stării de conștiență, stări confuzionale, fenomene neurologice de focar. Rolul arteriosclerozei preexistente este important. Nu sunt excluse în ambele teritorii, evenimente „acute".

Asistolele, explicabile prin „instabilitatea“ centrului de scăpare, creşterea gradului de bloc, aşa-numitul „bloc în bloc“, extrasistole ventriculare cu pauze lungi care descarcă pacemakerul ventricular, preluarea de către un alt pacemaker (în cazul existenţei a doi centri), blocul de „faza a 4-a“, pot determina *sindromul Adams-Stokes* sau chiar *moartea subită*.

Consecinţe electrofiziologice ale bradicardiei severe pot fi şi tulburări de ritm rapid ventricular, mai ales de tipul *torsadelor de vârfuri*, responsabile la rândul lor de manifestările sindromului Adams-Stokes sau moarte subită.

Toate manifestările fiziopatologice semnalate, legate de scăderea marcată a ritmului cardiac, vor fi mult exagerate de efortul fizic, în BAV de grad avansat şi complet existând o veritabilă insuficienţă cronotropă ventriculară, ce face imposibilă adaptarea corespunzătoare a debitului cardiac[1].

Sincronismul A–V contribuie cu 20–30% din debitul cardiac de repaus, pierderea sa în condiţiile unei complianţe ventriculare scăzute având un răsunet hemodinamic important, inducând staza pulmonară.

HTA sistolică din BAV este secundară creşterii debitului sistolic.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Intensitatea simptomatologiei va fi în funcţie de severitatea bradicardiei sau de asistole: palpitaţii, lipotimii, dispnee de efort, sindromul Adams-Stokes şi restul manifestărilor legate de hipoperfuzia tisulară.

Astfel, dacă BAV de gr. I este în general asimptomatic şi BAV de gr. II tip I şi II nu determină simptome notabile, cu excepţia palpitaţiilor, BAV gr. II, 2/1, va determina simptome în funcţie de frecvenţa ventriculară cu care evoluează. Este bine tolerat la frecvenţe „convenabile“ (>50 b/min) şi are manifestări apropiate de cele ale BAV complet, la frecvenţe ventriculare foarte reduse. Simptomatologia BAV de grad înalt este superpozabilă celei a BAV complet, frecvenţele ventriculare realizate fiind practic identice.

Simptomatologia majoră şi caracteristică a BAV survine în cadrul BAV complet sau în cursul tranziţiei către acesta, fiind reprezentată de sindromul Adams-Stokes, cu risc vital, prezent la aproape jumătate din pacienţii cu BAV complet.

Sindromul Adams-Stokes. Este consecinţa unei bruşte anoxii cerebrale, secundare, opririi circulatorii prin asistolă ventriculară prelungită (~90%), activitate ventriculară anarhică sau bradicardie extremă. În funcţie de durata manifestărilor funcţionale, se va exprima clinic prin sincope sau echivalenţe ale acestora.

Accidentul tipic este sincopa „fulger“. Pierderea stării de conştienţă este brutală, surprinzând pacientul fie culcat fie în ortostatism, soldată adesea cu traumatisme (fapt explicabil prin lipsa de prodrome). Sincopa este de scurtă durată (10–15"). Pacientul este foarte palid, globii oculari plafonează, rezoluţia

[1] La subiectul normal creşterea debitului cardiac la efort este determinată în principal de creşterea frecvenţei cardiace (300%), contribuţia rezultată din creşterea debitului sistolic fiind mai modestă (50%).

musculară este completă. Nu are puls perceptibil. Auscultația cordului relevă fie absența zgomotelor cardiace (asistolă), fie bradicardie sau tahicardie (TV).

Sincopele prelungite de peste 20" determină manifestări pseudo-comițiale: convulsii tonico-clonice, relaxare sfincteriană, eventual apnee.

Există însă și echivalențe minore: fals vertij, paloare, înclinarea capului prin relaxare tonică.

Monitorizarea ECG a clarificat mecanismele sindromului Adams-Stokes. În circa 87% din cazuri cauza este asistola ventriculară; mai rar (10%) survin torsadele de vârfuri și bradicardia extremă (3%).

Bradicardia marcată din gradele înalte de BAV poate determina instalarea insuficienței cardiace, adesea refractară la mijloacele terapeutice uzuale iar la bătrâni agravarea manifestărilor de arterioscleroză cerebrală, periferică sau a insuficienței renale cronice.

Toate aceste tulburări, în special cele neuropsihice sunt spectaculos influențate de inserarea unui pacemaker.

BLOCUL ATRIOVENTRICULAR DE GRADUL I

Diagnosticul BAV gr. I corespunde simplei întârzieri constante, a conducerii AV, toate impulsurile atriale fiind transmise la ventriculi.

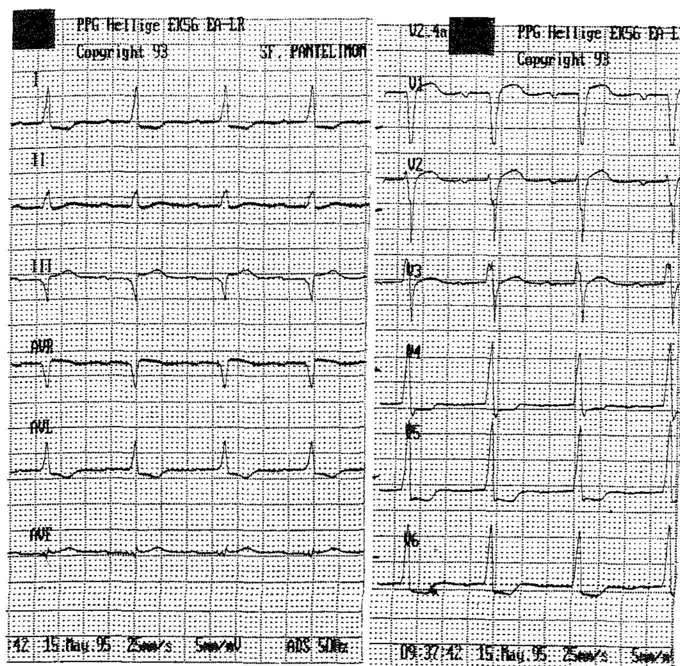


Fig. 28. – BAV gr. I.
PQ=0,23 sec.

Diagnosticat aproape exclusiv electrocardiografic, este caracterizat de prelungirea intervalului P–R peste limita maximă admisă de 0,20 sec. la adult, oricare ar fi frecvenţa cardiacă.

O creştere a intervalului PR cu peste 0,04 sec. faţă de valorile iniţiale la frecvenţe apropiate, poate semnifica un BAV gr. I.

Intervalele PR foarte lungi, de 0,60 s sau chiar 1 s, pot determina aşa-numitul fenomen al undelor P „sărite" *(„skipped P wawes")*, a căror relaţie cu QRS-ul care le succedă este fortuită, aceasta fiind indusă de penultima undă P. Prelungirea intervalului PR, tranzitorie sau permanentă din BAV gr. I, trebuie diferenţiată de cea intermitentă, când este expresia probabilă a unei conduceri ascunse în joncţiune ca în cazul extrasistolelor ventriculare interpolate sau a unei extrasistole atriale precoce.

Alungirea intervalului PR poate rezulta din întârzierea conducerii în NAV (interval AH prelungit), în sistemul His-Purkinje (interval H–V prelungit) sau în ambele.

Morfologia QRS. În BAV gr. I cu complexe QRS înguste (tip A), întârzierea conducerii are loc aproape întotdeauna în NAV şi rareori în trunchiul comun al fasciculului His. În BAV gr. I cu complexe QRS largi (tip B), întârzierea conducerii poate fi în NAV şi/sau sistemul His-Purkinje. În această situaţie este necesară înregistrarea hisiogramei pentru localizarea sediului blocului, care arată: 1. alungirea intervalului A–H în cazul blocului nodal, 2. lărgirea sau dedublarea deflexiunii H, în cazul blocului troncular, 3. alungirea intervalului H–V, în cazul blocului infrahisian.

BAV gr. I cu complexe QRS largi poate fi situat la oricare din nivelele sus-menţionate sau „etajat".

Cu cât însă intervalul PR este mai prelungit, cu atât probabilitatea ca blocul să fie „sus situat" (NAV), este mai mare, deoarece posibilitatea de creştere a intervalului H–V, fără blocarea impulsului este limitată.

Examenul clinic este „sărac" în BAV gr. I, notându-se doar scăderea intensităţii zgomotului I şi eventuala favorizare a producerii unui galop de sumaţie (prin situarea contracţiei atriale mai aproape de debutul diastolei).

BLOCUL ATRIOVENTRICULAR GRADUL II

BAV gr. II („incomplet", „parţial") este caracterizat de blocarea unora din impulsurile atriale, în timp ce celelalte sunt conduse, cu sau fără întârzierea conducerii AV.

În consecinţă, doar o parte a activărilor atriale se vor transmite la ventriculi, rezultând un număr mai mic de activări ventriculare.

Rata de conducere exprimă raportul dintre numărul de activări atriale (P) şi al celor care se transmit la ventriculi (QRS). Ex.: 2/1, 3/1, 3/2 etc. Rata de blocare exprimă numărul de activări atriale ce nu sunt conduse („blocate").

După modalitatea blocării intermitente a conducerii AV, se descriu *patru tipuri ale BAV gr. II:*

BAV gr. II tip I: Perioade Luciani-Wenckebach. Este forma cea mai comună a BAV gr. II. Alungirea conducerii AV este progresivă, culminând cu blocarea unui stimul atrial, după care ciclul se reia, fenomenul repetându-se periodic.

Electrocardiografic, se caracterizează prin perioade Wenckebach: intervalul PR se alungeşte progresiv până când o undă P nu mai este urmată de QRS (unda P „blocată"). După pauză, intervalul PR îşi reia valoarea sa iniţială şi secvenţa se repetă.

O perioadă cuprinde 3–10 secvenţe P–QRS, rar mai multe. Tipic, intervalele R–R din timpul unei perioade scad progresiv, deoarece incrementul intervalului P–R este maxim de la prima la a doua secvenţă P–QRS, scăzând progresiv la cele ulterioare. De exemplu, dacă intervalele P–R sunt în ordine 0,16 s, 0,21s, 0,24 s, 0,26 s, incrementele P–R-urilor vor fi de 0,05 s, 0,03 s, 0,02 s.

În consecinţă, intervalele R–R se vor reduce cu 0,02 şi 0,01 s. Această comportare caracterizează *fenomenul* Wenckebach.

Trei elemente sunt esenţiale, constituind criterii de diagnostic ale BAV gr. II tip I: a) variabilitatea intervalului P–R (clasic, alungirea lui) înaintea undei P blocate; b) relaţia de proporţionalitate inversă între intervalul RP şi PR (cu cât intervalul RP este mai scurt, cu atât intervalul PR este mai lung); c) intervalul P–R cel mai scurt este cel care urmează imediat pauzei. Acest model clasic este relativ rar întâlnit (17%), majoritatea ciclurilor fiind atipice.

Aritmia sinusală, aritmia ventriculofazică, conducerea supranormală pot altera şi ele regularitatea perioadelor Wenckebach.

Complexele QRS sunt în marea majoritate a cazurilor înguste, iar hisiograma confirmă sediul nodal (70% din BAV gr. II tip I) a tulburării de conducere sau, foarte rar, troncular.

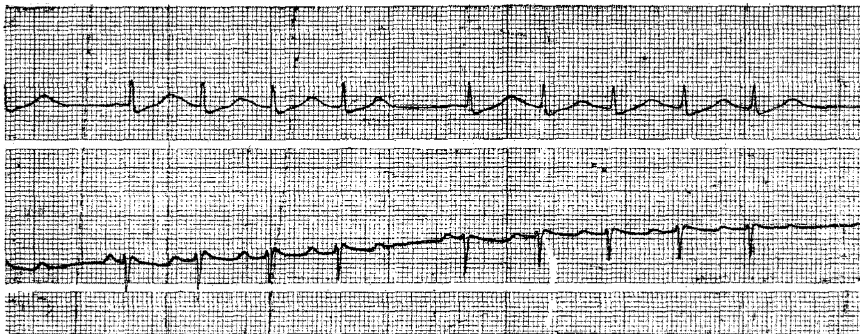


Fig. 29. – BAV gr. II. Perioade Luciani-Wenckebach.
Intervalul R–P creşte progresiv până la apariţia undei P blocate. Se constată şi fenomenul Wenckebach, reducerea intervalelor R–R în cursul unei perioade.

În cazul rar al BAV gr. II tip I, cu complexe QRS largi, hisiograma va confirma fie o tulburare a conducerii intraventriculare asociate unui bloc nodal (bloc „etajat"), fie un bloc de ramură bilateral, fenomenul Wenckebach fiind produs de întârzierea progresivă a conducerii pe una din ramuri.

Când intervalele P–R ale secvențelor conduse sunt mult prelungite, există o foarte mare probabilitate de bloc nodal, cele infrahisiene fiind caracterizate printr-o mai mică întârziere a conducerii AV înaintea blocării (conducerea în sistemul His-Purkinje tinzând să asculte de legea „totul sau nimic").

În majoritatea cazurilor BAV gr. II tip I este influențat de administrarea atropinei sau efort, în sensul ameliorării conducerii A–V, putând chiar dispare (transmiterea 1/1, de obicei cu PR prelungit), spre deosebire de tipul II, care nu este influențat, ba chiar poate fi agravat de aceste manevre.

Clinic, BAV gr. II tip I se manifestă prin absența intermitentă, la intervale regulate, de obicei, a unei bătăi cardiace, precedată de diminuarea progresivă a intensității zgomotului I (prin prelungirea progresivă a intervalului PR) și reluarea ciclului.

BAV gr. II tip II Mobitz II. Mult mai rar întâlnit decât tipul I, tipul II al BAV gr. II se distinge prin blocarea, sistematizată sau nu, a unui stimul atrial, neprecedată de încetinirea progresivă a conducerii stimulilor anteriori. Intermitența blocului poate surveni pe fondul unei conduceri AV normale sau constant prelungite. Există astfel blocuri 4/3, 3/2 sau neregulate.

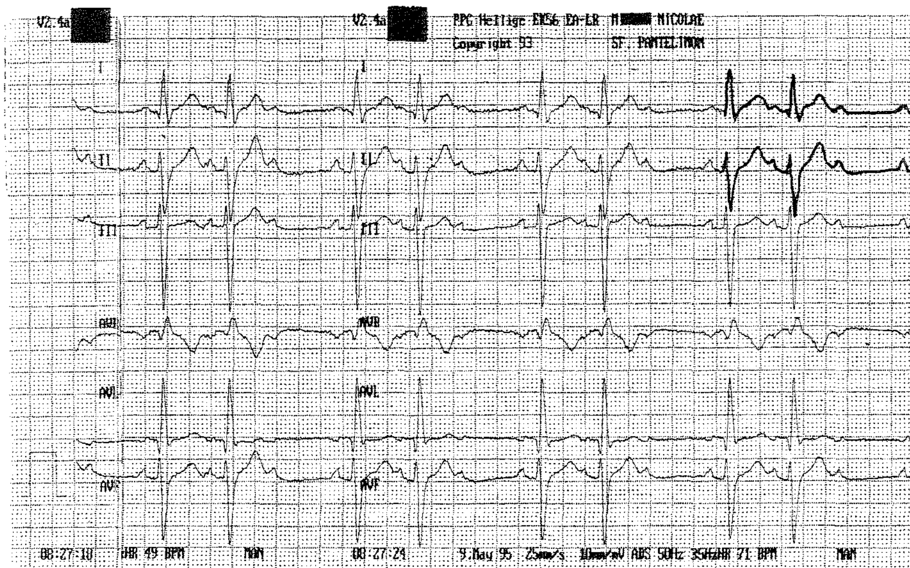


Fig. 30. – BAV gr. II. Mobitz II.
Din 3 unde P numai 2 sunt urmate de QRS (bloc 3/2).
Complexele QRS sunt largi de tip subhisian.

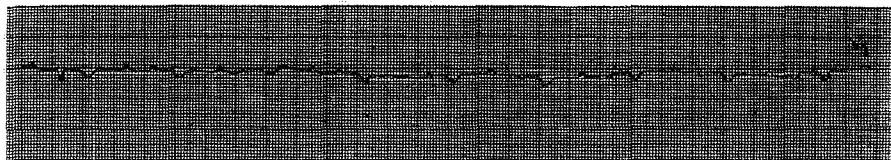


Fig. 31. – BAV gr. II tip 2/1.
Intervalele PP care includ un QRS sunt mai scurte decât celelalte. (Aritmie sinusală ventriculo-fazică.)

Electrocardiografic se exprimă prin apariția unei unde P blocate, fără modificarea prealabilă a intervalelor PR.

Intervalul PR care cuprinde unda P blocată este dublul intervalelor R–R de bază. Constanța intervalului PR constituie unul din criteriile de bază ale diagnosticului. Acest interval este de obicei normal, dar poate fi și prelungit.

Morfologia QRS. În marea majoritate a cazurilor, QRS-urile bătăilor conduse sunt largi (tip B), prezentând morfologii de BRD sau BRS, hemibloc sau bloc bifascicular.

Hisiograma arată aproape întotdeauna că blocul se localizează în aval de NAV; în trunchiul fasciculului His (20%) sau, mult mai frecvent (79%) infrahisian. Uneori apar pauze ventriculare lungi care permit apariția unor ritmuri sau bătăi de scăpare idionodale sau idioventriculare. Pot exista variații ale intervalului P–P prin aritmie sinusală sau ventriculo-fazică.

Efortul fizic și atropina, folosite cu prudență pot oferi indici diagnostici, deoarece aceste manevre, prin creșterea frecvenței cardiace (vagul neavând practic influențe asupra conducerii infrahisiene) determină creșterea gradului de bloc, scurtarea ciclului cardiac crescând probabilitatea ca impulsurile să survină în perioada refractară efectivă.

Clinic, tipul II al BAV gr. II se caracterizează prin pauze intermitente în activitatea cordului, dar fără a fi precedate (sau urmate) de modificări ale intensității zgomotului I (ca în tipul I, Wenckebach).

Separarea clinică a BAV în tipul I și II este foarte utilă, deoarece în timp ce tipul I, cu complexe QRS înguste este benign și nu progresează către grade mai avansate de bloc, tipul II precede, de cele mai multe ori, BAV complet subhisian.

BAV gr. II; 2/1. În BAV gr. II, 2/1 este condus unul din doi stimuli atriali. Frecvența este exact jumătate din cea atrială. El poate fi considerat expresia limită a ambelor tipuri precedente, respectiv perioade Wenckebach compuse din numai două unde P, dintre care una blocată, sau Mobitz II 2/1. Pe *ECG*, la două unde P corespunde un singur complex QRS, intervalul P–P fiind constant sau ușor modificat prin aritmia sinusală sau ventriculo-fazică. Intervalul P–R al secvențelor conduse este normal sau alungit, dar fix.

Morfologia complexelor QRS poate furniza o orientare relativă asupra sediului blocului: când sunt înguste (tip A), sediul blocului este de regulă

suprahisian, iar blocul este foarte probabil un tip I extrem, când complexele QRS sunt largi (tip B), sediul blocului este cel mai adesea infrahisian și tipul de bloc originar este Mobitz II.

Este posibil, uneori, ca blocul 2/1 să aibă sediu nodal și să existe concomitent tulburări de conducere intraventriculare, conducând la complexe QRS largi (bloc „etajat"). Semnificația prognostică este comună tuturor BAV 2/1 cronice cu complexe QRS largi, existând aceleași șanse de progresie către BAV complet.

Hisiograma a arătat în BAV 2/1 localizarea suprahisiană în 27% din cazuri în 13% localizarea intrahisiană și în 60% localizarea infrahisiană.

În cazul bradicardiilor severe pot surveni scăpări joncționale sau ventriculare care complică aspectul ECG.

Testul cu atropină sau efortul fizic pot fi utilizate în BAV 2/1, cu prudență, pentru diagnostic, aceste manevre determinând uneori trecerea în tipul inițial Wenckebach sau Mobitz II.

Clinic, în BAV gr. II 2/1, ritmul cardiac este de obicei bradicardic, intensitatea zgomotului I putând fi normală sau diminuată în funcție de intervalul P–R, normal sau prelungit al bătăii conduse. Zgomotul II este urmat de zgomotul IV (atrial) corespunzând undei P blocate, mimând galopul protodiastolic. În BAV infrahisiene, existând o contracție asincronă a celor doi ventriculi, rezultă o dedublare a zgomotului I și II. Atunci când bradicardia realizată este severă poate apărea sindromul Adams-Stokes.

BAV de „grad înalt" sau „avansat". *Electrocardiografic* se caracterizează prin blocarea a două sau mai multe impulsuri atriale consecutive. Undele P blocate sunt mai numeroase decât cele conduse. Bătaia, condusă la ventricul, se numește „captură ventriculară". Diagnosticul se pune în prezența unui raport mare al blocării conducerii AV (3/1; 4/1; 5/1; 6/1).

Blocul 3/1 este posibil, dar rar în ritm sinusal, grade mai ridicate (4/1, 5/1) fiind observate mai ales în cazul ritmurilor ectopice atriale cu frecvențe înalte. Rezultă cel mai adesea pauze lungi ventriculare ce vor determina apariția de scăpări și de ritmuri de scăpare joncționale sau ventriculare. Se pot observa tranzitoriu aspecte de disociație A–V completă.

De obicei ritmul undelor P este constant, intervalul P–R pentru bătaia condusă este același, normal sau prelungit. Intervalele R–R sunt multipli ai intervalului P–P.

Intervalele P–P sunt regulate în absența aritmiei sinusale respiratorii și ventriculo-fazice, a extrasistolelor atriale și ventriculare, iar cele R–R se mențin constante dacă nu se schimbă raportul conducerii și nu apar bătăi de scăpare sau extrasistole (joncționale/ventriculare). Când însă există variabilitate în raportul de conducere, ritmul ventricular va fi neregulat, ușurând diferențierea de BAV complet.

Blocul este probabil de tip II (prin leziune infrahisiană) dacă capturile au un interval PR constant și QRS larg. Scăpările au de asemenea complexe QRS largi (idioventriculare).

Criteriile de diagnostic al sediului pe baza electrogramei endocavitare sunt cele expuse deja (și la BAV complet).

Nu trebuie uitată posibilitatea existenței blocului „etajat" *(multi-level block)*.

Nu se recomandă testul de efort ori atropinizarea, existând riscul trecerii în BAV complet sau chiar asistolă.

Clinic. În BAV de grad înalt, datele examenului clinic sunt practic identice cu cele ale BAV complet cu excepția uneori a variabilității ritmului cardiac, atunci când se modifică raportul de conducere sau sunt prezente „scăpări" (joncționale/ventriculare) frecvente.

BLOCUL ATRIOVENTRICULAR GR. III (complet, total)

Se *caracterizează* prin întreruperea completă a conducerii atrioventriculare anterograde (AV) și de obicei și retrograde (V–A).

Aritmul atrial este determinat, de obicei, de pacemakerul sinusal.

Un pacemaker situat sub nivelul blocului, determină ritmul ventricular. Se realizează o disociație AV completă, activitatea ventriculară fiind complet independentă de cea atrială.

BAV gr. III poate exista și în condițiile unei activități atriale ectopice: fibrilație, flutter, tahicardie paroxistică. Conducerea retrogradă ventriculo-atrială este și ea, de obicei întreruptă, dar nu în toate cazurile, complexele QRS putând fi urmate de unde P retrograde.

Întrucât intrarea în funcțiune a centrilor subsidiari (cu sediu joncțional sau ventricular) se face datorită absenței transmiterii impulsului, aceste ritmuri pasive vor avea frecvența joasă proprie pacemakerilor subsidiari.

Ca urmare, *diagnosticul ECG* al BAV complet se bazează pe existența disociației A–V complete cel puțin în sens anterograd, între un ritm atrial, cel mai adesea sinusal și o activitate ventriculară, lentă, de substituție (între 30 și 50 de bătăi pe minut). Frecvența ventriculară depinde de localizarea pacemakerului subsidiar, fiind cu atât mai lentă, cu cât acesta este mai jos situat. Acesta se situează imediat sub nivelul blocului.

Recunoașterea disociației A–V se va face pe baza absenței oricărei relații temporale constante între undele P și complexele QRS, intervalul PR fiind extrem de variabil (undele P survin înainte, suprapuse sau după QRS), frecvența atrială (sinusală sau ectopică) fiind mai ridicată decât cea ventriculară.

Morfologia complexelor QRS sugerează sediul blocului în amonte de bifurcația fasciculului His, atunci când acestea sunt înguste (tip A).

Complexe QRS largi (tip B) pot corespunde atât unui bloc „înalt situat" cu ritm de scăpare hisian și bloc de ramură preexistent, cât și unui bloc infrahisian cu pacemakerul localizat distal de sediul blocului. În acest caz doar frecvența ventriculară (mai ridicată în cazul centrilor idionodali) și înregistrarea potențialului His pot ușura diagnosticul.

Hisiograma va face distincție între:

a) *blocul suprahisian*, la care atriogramele, total disociate, nu sunt urmate de potențialul H, acesta din urmă fiind înregistrat înaintea deflexiunii V;

b) *blocul intrahisian*, identificat prin disocierea între grupajul A–H_1 și grupajul H_2–V. H_1 traduce depolarizarea atrială în amonte de bloc, iar H_2 activitatea pacemakerului de substituție hisian din avalul blocului;

c) *blocul infrahisian*, cu independența între atriograme, urmate de potențialul H și ventriculograma non-precedată de potențialul H. De obicei complexul QRS

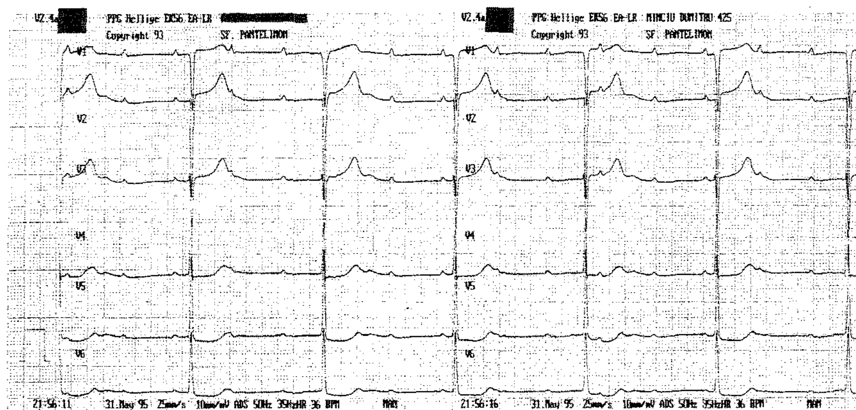


Fig. 32. – Bloc atrioventricular gr. III.
Frecvența atrială 88 și ventriculară 30/min.

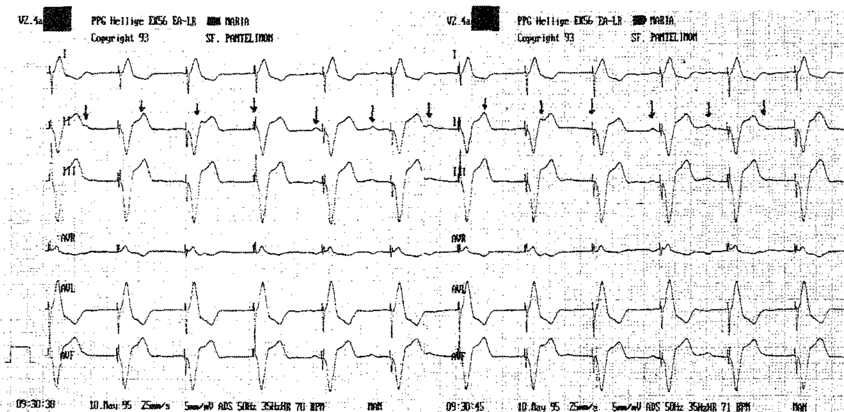


Fig. 33. – Ritm de pacemaker.
Ritm atrial 83. Ritm ventricular 70. Disociație AV completă. Se remarcă deflexiunea de pacemaker (↓).

este larg, traducând existența unui pacemaker ventricular, consecință a întreruperii complete a conducerii în ramurile fasciculului His.

În BAV complete, cronice, dobândite, localizarea intrahisiană este de 17%, iar cea infrahisiană de 61%.

În absența aritmiei sinusale, ventriculo-fazice sau a blocului sino-atrial, intervalele P–P sunt regulate.

Frecvența ritmului este de obicei fixă, independentă de efort și manevre vagolitice, de aprox. 40–50 b/min. pentru ritmul idionodal și de 30–35 b/min pentru ritmul idioventricular. Pot exista însă mici variații ale frecvenței la efort și la administrarea atropinei în cazul ritmurilor de scăpare idionodale (și mai ales în BAV complex congenital).

Neregularități survin ocazional, îndeosebi în cazul ritmului idioventricular, și anume:

a. „Încălzirea" pacemakerului ventricular PMV imediat după intrarea sa în acțiune.

b. „Bloc de ieșire" al pacemakerului ventricular (PMV).

c. „Instabilitatea" ritmului PMV.

d. Competiția între doi sau chiar mai mulți pacemakeri ventriculari.

e. Extrasistola ventriculară care descarcă PMV „schimbându-i pasul".

f. „Capturi" ventriculare, dacă BAV nu este în permanență total.

Clinica poate oferi date substanțiale, permițând de obicei diagnosticul, pe baza următoarelor elemente:

a) bradicardie regulată, neinfluențată de manevre vagale sau efort;

b) zgomote diastolice, corespunzând sistolelor atriale ale undelor P blocate, „sistola în ecou", „galop de bloc";

c) „zgomotul de tun";

d) mic suflu sistolic, funcțional, de tip ejecțional, în raport cu volumul sistolic crescut, secundar bradicardiei;

e) creșterea presiunii arteriale sistolice și a diferențialei, prin același mecanism – creșterea volumului sistolic.

Frecvența ritmului cardiac este de obicei sub 40 bătăi/minut, dar poate fi uneori de 40–55, când pacemakerul este suprahisian (nodal). Deși caracteristic, ritmul este regulat, pot exista mici neregularități în circumstanțele prezentate. Disociația A–V se va exprima clinic prin variația de intensitate a zgomotului I, în funcție de hazardul raporturilor P–QRS. Din timp în timp, zgomotul I are o intensitate neobișnuită – „zgomotul de tun" – survenind atunci când se stabilește fortuit o secvență atrio-ventriculară „optimală" (un interval P–R de 0,10–0,12 sec). Concomitența contracției atriale cu cea ventriculară poate determina la nivelul jugularelor o undă venoasă „a" amplă, „lovitura de tun".

Uneori se poate ausculta la vârf un suflu sistolic, funcțional, variabil, de regurgitație, determinat de lipsa de coaptare sistolică completă a valvelor, din cauza asincronismului de contracție AV. Inspecția jugularelor poate arăta disociația completă între undele „a" jugulare și sistola ventriculară (pulsul radial), dar fenomenul este de obicei dificil de constatat. Evident, în cazul blocului AV gr. III cu fibrilație atrială, aceste semne de disociație AV lipsesc.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția naturală a tulburărilor de conducere AV depinde de gradul de bloc, sediul acestuia (supra- sau subhisian) și de reversibilitatea lor dependentă de etiologie.

Astfel, BAV gr. I sau gr. II tip Luciani-Wenckebach sunt hemodinamic inofensive și progresează rar spre tipuri de bloc superioare; ele sunt de altfel, de obicei suprahisiene. Blocurile de gradul II tip Mobitz II, 2/1 și de grad înalt progresează de regulă, spre bloc complet; sunt de obicei subhisiene.

Nivelul blocului apare ca elementul determinant în aceste cazuri, ca de altfel și în blocul complet. Blocurile complete suprahisiene congenitale, digitalice, din IM acut inferior, au frecvență ventriculară relativ ridicată și sunt favorabil influențate de droguri. Blocurile complete infrahisiene au frecvență ventriculară foarte scăzută, sunt neinfluențate de droguri; de obicei se complică cu sindrom Adams-Stokes.

BAV de gradul II sau III care sunt prin etiologia lor parțial reversibile (digitalice, din IM acut inferior) nu au indicație de pacing sau au numai de pacing temporar. În schimb, blocurile din IM acut anterior, valvulopatii calcificate, boala Lev și Lenègre, aproape constant subhisiene, sunt progresive și au indicație de pacing permanent.

Independent de factorii de prognostic și evoluție menționați, BAV cu frecvență ventriculară sub 30 minute, sau cu apariția sindromului Adams-Stokes au indicație de electrostimulare temporară de urgență care va fi înlocuită ulterior de una permanentă.

Cardiostimularea artificială a schimbat fundamental evoluția și prognosticul pacienților cu BAV, supraviețuirea pe termen lung la bolnavii implantați cu un stimulator cardiac în absența unei cardiopatii, fiind comparabilă cu cea a populației generale.

TULBURĂRILE DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARĂ

Depolarizarea ambilor ventriculi se face practic concomitent prin sistemul His-Purkinje.

Se admite (deși este tot o simplificare) diviziunea trifasciculară a fasciculului His în: ramura dreaptă, fasciculul anterior (și superior) stâng și fasciculul posterior (și inferior) stâng, ce se ramifică la teritoriile corespunzătoare (Rosenbaum).

Fiecare din fascicule poate fi blocat complet, rezultând blocurile unifasciculare: bloc de ramură dreaptă (BRD), hemibloc anterior stâng (HAS) și hemibloc posterior stâng (HPS). Ele se pot asocia între ele rezultând blocuri bifasciculare. Blocul complet trifascicular echivalează cu blocul AV complet subhisian.

Blocurile incomplete de ramură sunt mai puțin bine caracterizate. Apar de obicei în hipertrofia ventriculului corespunzător.

Etiologie. Unele blocuri monofasciculare (BDR, HAS) pot apărea în afara unor modificări structurale cardiace. Majoritatea survin însă în afecțiuni organice:

cardiopatie ischemică (infarct acut sau sechelar, ischemie septală), boala Lenègre sau boala Lev, leziuni aortice calcificate etc. Blocurile bifasciculare sunt practic întotdeauna organice (inclusiv BRS) și comportă un risc de instalare a blocului AV complet.

BLOCURILE COMPLETE DE RAMURĂ

În cazurile în care conducerea printr-una din ramurile hisiene este întreruptă sau mult întârziată (cu 0,03–0,05 s) se realizează un bloc complet de ramură. Aceasta duce la o depolarizare asincronă a ventriculilor, întârzierea producându-se desigur în ventriculul cu ramura întreruptă. În consecință apare o creștere a duratei complexului QRS care devine ≥0,12 s. Se înregistrează o undă R amplă, largă și croșetată în precordialele care privesc ventriculul cu ramura întreruptă și o întârziere a deflexiunii intrinsecoide la același nivel, respectiv în V_1–V_2 pentru blocul de ramură dreaptă (BRD) și V_5–V_6 pentru blocul de ramură stângă (BRS).

Deflexiunea intrinsecoidă măsoară cu 0,03 s. mai mult decât maximumul normal, ≥0,06 sec. pentru BRD și ≥0,08 s. pentru BRS.

Evident, originea excitației trebuie să fie supraventriculară (pentru excluderea ritmurilor ventriculare) și să se excludă de asemenea un sindrom de preexcitație ventriculară, care poate prelungi durata QRS prin unda delta.

Ca semne accesorii se constată îngroșări și croșetări ale QRS, iar ST și T sunt modificate secundar, opunându-se ca sens deflexiunii principale QRS.

Blocurile de ramură sunt de obicei permanente; cele tranzitorii devin de regulă în scurtă vreme permanente. Un aspect de BR, mai ales BRD funcțional, apare adeseori în aritmiile supraventriculare (aberanțe ventriculare).

Blocul complet de ramură dreaptă. La *examenul clinic* se constată uneori dedublarea ambelor zgomote cardiace, ca o consecință a asincronismului ventricular. Dedublarea zgomotului II este distanțată cu secvență normală a componentelor (II A precede II P). Distanța dedublării se mărește în inspir ca și la normal.

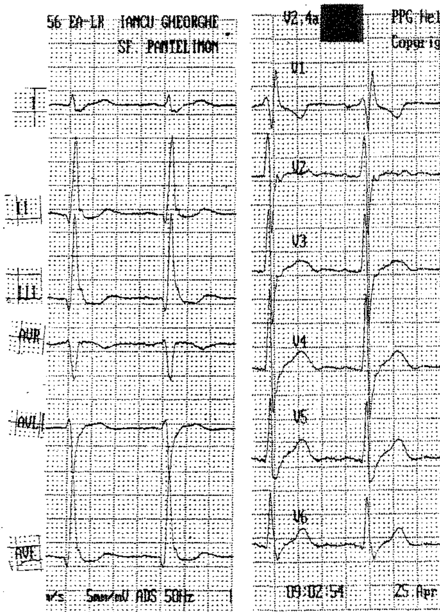


Fig. 34. – BRD complet.
Ax QRS la +40°

BRD nu modifică porțiunea inițială a buclei vectoriale QRS. Depolarizarea septală se face normal de la stânga la dreapta; aceasta are importanță practică deoarece nu maschează semnele eventualei necroze miocardice. Axul QRS în plan frontal este puțin modificat de apariția BRD.

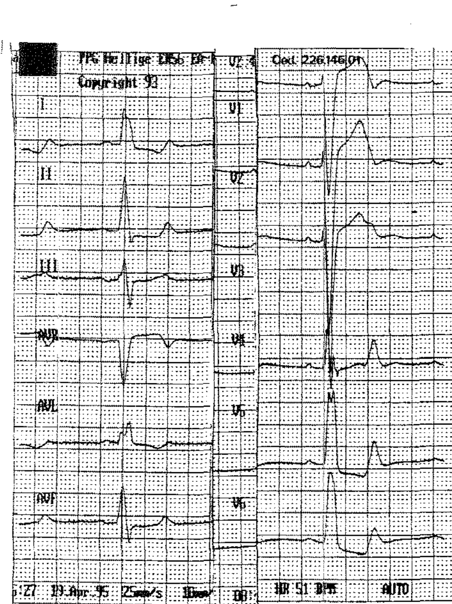
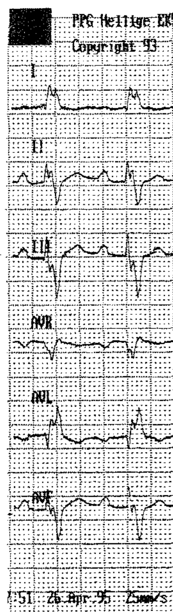


Fig. 35. - BRS complet.
Ax QRS la +45°



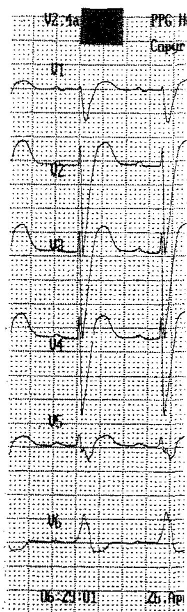


Fig. – 36. BRS complet.
Ax QRS la – 62°. Se poate presupune pe lângă blocarea trunchiului ramurii stângi și un HBAS asociat.

Semnele ECG principale sunt:

– În conducerile standard și unipolarele membrelor, QRS are durată egală sau mai mare cu 0,12 s.

– În V_1–V_2 unda QRS are aspect M sau este de tip rSR' sau R amplu, larg, croșetat; deflexiunea intrinsecoidă este întârziată.

Forma obișnuită este blocul tip Wilson, cu aspect în M sau în W în V_1–V_2 și R amplu, fin, îngust urmat de S adânc, larg și T pozitiv în I și V_5–V_6.

BRD „clasic" (sau rar) are o undă R unică, amplă, largă în V_1–V_2, S adânc predominant și T negativ în I. Acest aspect corespunde BRD apărut pe HVD sau asociat hemiblocului stâng posterior (vezi mai jos).

Aspectele diferite ale BRD în conducerile membrelor, descrise de clasici, se explică prin asocierea unuia din hemiblocurile stângi sau prin asocierea unui IM. Descrierea lor a devenit lipsită de utilitate.

Blocul complet de ramură stângă. La *examenul clinic,* la auscultație, zgomotul I este mai degrabă diminuat decât dedublat deoarece componenta mitrală a zgomotului I întârzie față de contracția atrială. Zgomotul II este

dedublat inversat (II A, urmează lui II P) şi se comportă paradoxal cu inspirație (distanța dedublării se reduce).

Întârzierea depolarizării ventriculului stâng – care constituie cea mai mare parte din masa ventriculară – duce la o modificare profundă a buclei vectoriale. Depolarizarea septală se face de la dreapta la stânga, suprimând deci eventualele semne de necroză electrică. Axul QRS în plan frontal este puțin modificat.

Modificarea electrocardiografică tipică se observă în V_5–V_6 (excepțional în V_7 în caz de mare dilatație a ventriculului stâng). Caracteristice sunt următoarele:

– Macrovoltaj QRS.

– Undă R amplă, largă croşetată, constituind singura deflexiune QRS; undele Q şi S lipsesc de regulă.

– Deflexiunea intrinsecoidă întârziată: 0,08–0,15 s.

– Modificări secundare ST–T; ST subdenivelat şi undă T preterminal negativă.

Aspectul în conducerile standard este variabil în funcție de eventuala asociere a unui hemibloc anterior sau posteroinferior, ceea ce explică satisfăcător diversele tipuri de BRS descrise în electrocardiografia clasică, complicate şi inutile.

Nu se poate deosebi, pe ECG de suprafață, BRS prin interesarea tronculară de asocierea celor două hemiblocuri anterior şi posterior.

BLOCURILE PARȚIALE DE RAMURĂ

Blocul incomplet (focal) de ramură dreaptă. Este fiziologic la copii, persistând uneori şi la vârsta adultă.

Apare în suprasolicitarea diastolică a VD, probabil prin hipertrofia crestei supraventriculare, ca în DSA tip *ostium secundum*, insuficiență tricuspidiană, cord pulmonar cronic. Uneori este de cauză coronariană.

Se caracterizează prin QRS în standard <0,12 s, dar prelungit şi cu aspect în W sau M în V_1–V_2. Deflexiunea intrinsecoidă în V_1 este crescută la 0,05–0,07 s. Apare undă S de la V_4 la V_5. Dacă amplitudinea R'>R sau R'>7 mm în V_1–V_2 este probabil patologic.

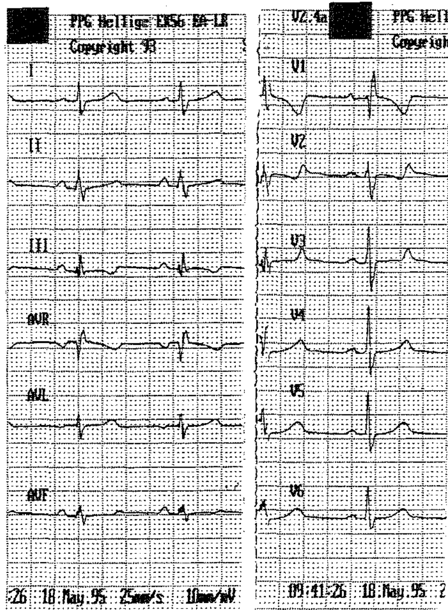
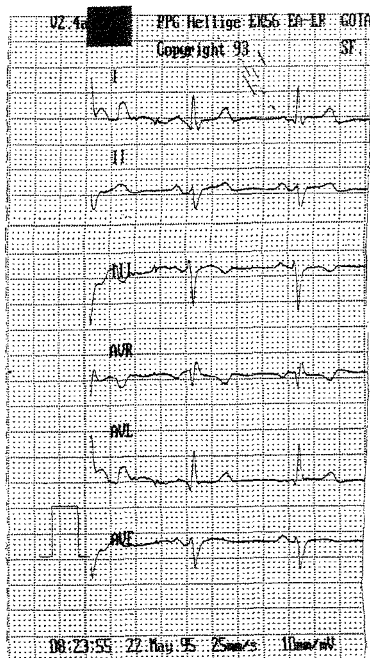


Fig. 57. Bloc focal de ramură dreaptă.
Întârzierea deflexiunii intrinsecoidei morfologice rSR' în V_1.
Durata QRS normală (=0,10 s).

Blocul fascicular (hemiblocul) anterior stâng (NBAS). În formularea inițială, Rosenbaum stabileşte drept criteriu principal de



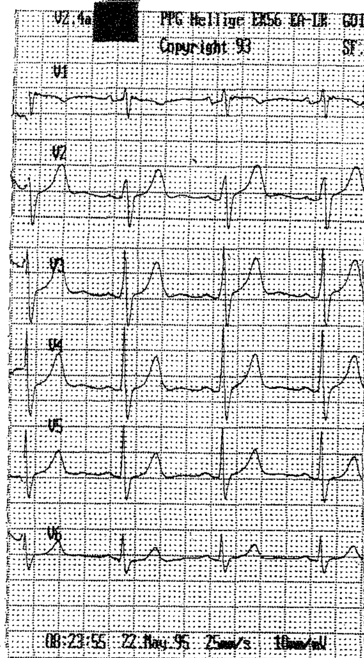


Fig. 38. – Hemibloc anterior stâng.
Ax QRS la –47°. Rotație antiorară. Întârzierea deflexiunii intrinsecoide în AVL față de V6. Vârful undei R în aVR întârzie față de cel al undei R în aVL (criteriul Warner).

diagnostic al HBAS situarea axului electric QRS în plan frontal la stânga de –45°. Autorul recunoaşte că această limită este arbitrară. Numeroşi cercetători admit criteriul de –30° care este mai lax. La aceasta se asociază semnele de rotație anterioară a buclei vectoriale în plan frontal (Q I, S III). Există şi alte cauze, este adevărat rare, de hiperdeviere la stânga a axului electric QRS, după cum există şi hemiblocuri anterioare cu ax între 0 şi –30°.

TABELUL XXVIII

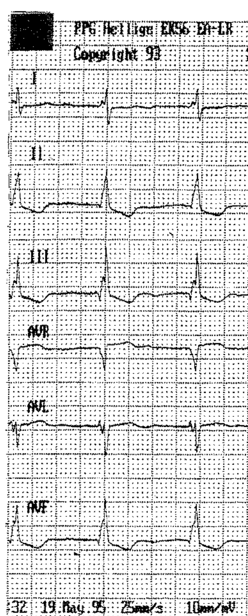
Criterii pentru diagnosticul HBAS izolat

În prezența unui QRS<0,12 şi a axului electric QRS la stânga de 0°

a) *Criterii clasice Rosenbaum*
  - Devierea axului electric QRS la stânga de –30°
  - Aspect QIS III (rotație anterioară a buclei vectoriale în plan frontal)

b) *Criterii „în aVL"*
  - Întârzierea de flexiuni intrinsecoide în aVL≥0,05 s.
  - Întârzierea între apariția de flexiuni intrinsecoide în aVL față de V_6≥0,015 s.
  - Croşetarea versantului descendent R în aVL şi/sau D I
  - Diferențe între durata QRS (R sau QR) în aVL față de V_6≥0,04 s.

c) *Criteriul Warner*
  Vârful undei R terminale (complex QR) apare mai târziu în aVR față de acelaşi accident în aVL.



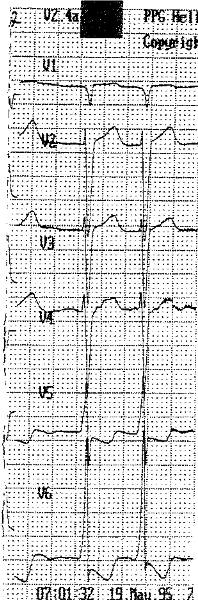
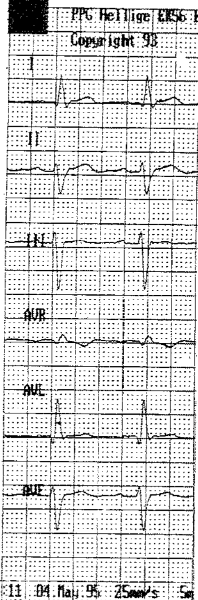


Fig. 39. – Hemibloc posterior stâng.
Ax QRS la +105°. Rotație orară.



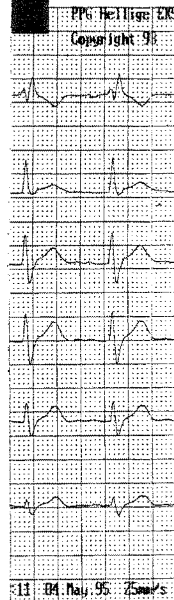


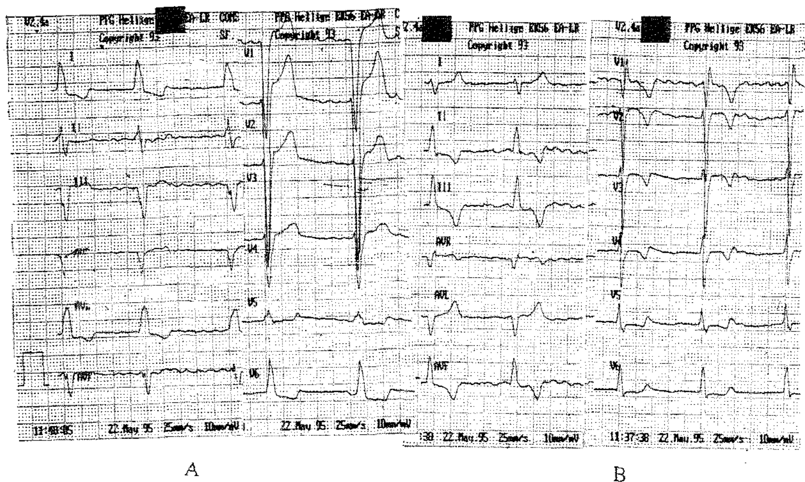
Fig. 40. – Bloc de ramură dreaptă și hemibloc anterior stâng.
Durata QRS 0,14 s Ax QRS la –55°.
Înregistrate cu amplitudine redusă
(1m V=5 mm).

În fapt apar concomitent și semne de întârziere a depolarizării porțiunii anterosuperioare a VS, ducând îndeosebi la modificări în aVL (criteriile din tabelul XXVIII). De asemenea se modifică caracteristic relația temporară între porțiuni corespondente ale complexului QRS în aVR și aVL înregistrate simultan. Ambele se termină printr-o undă R și vârful undei R apare mai târziu în aVR în raport cu aVL din cauza rotației în sens anterior a buclei vectoriale (criteriul Warner).

Aceste semne permit recunoașterea HBAS în cazurile cu deviere moderată la stânga a axului QRS (între 0° și 30°) și diagnosticul diferențial cu sechelele de infarct inferior la care unda Q a „dispărut" prin apariția unui mic r inițial. HBAS apare de obicei la coronarieni. Izolat nu are o semnificație patologică deosebită.

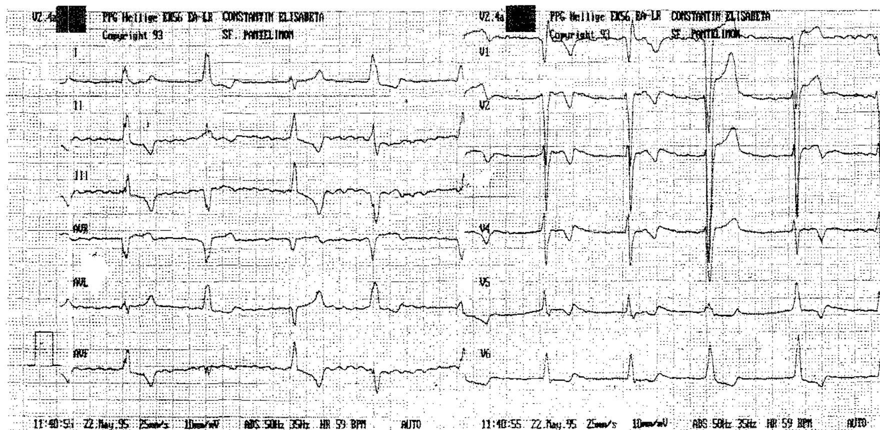
Hemiblocul posterior stâng (HBPS). Este mult mai rar decât omonimul său anterior, probabil din cauza structurii anatomice și a dublei vascularizații a fasciculului posterior. Se întâlnește de obicei la coronarieni. Afirmarea sa presupune excluderea hipertrofiei ventriculare drepte pe criterii clinice, electrocardiografice și ecocardiografice.

Principalele semne electrocardiografice sunt: axa QRS deviată la dreapta (între +90° și 130°, dar nu dincolo de 160°), rotație orară (aspect SI, QIII),



A B

Fig. 41. - Bloc bilateral de ramură.
Cele 3 trasee A, B, C au fost înregistrate în aceeaşi zi la un bolnav cu fibrilaţie atrială şi BRS complet. A – BRS complet. B – BRD complet.



C

Fig. 41 C – Trecerea de la BRD la BRS şi invers.

întârzierea deflexiunii intrinsecoide (>0,05 sec.) în aVF, complex QRS amplu în III, modificări secundare ST–T.

BRD cu hemibloc anterior. Pe lângă semnele de BRD complet, care apar îndeosebi pe porțiunea terminală a QRS, porțiunea primelor 0,08 sec. arată semnele de HBA: deviere la stânga a axului QRS și semne de rotație anterioară (QI, SIII). Constituie o modificare frecventă, ținând seama de comunitatea de vascularizație a ramurii drepte și a fasciculului anterior.

BRD cu hemibloc stâng posterior. Se constată semne de BRD plus semne de deviere la dreapta și rotație orară a primelor 0,08 s a QRS în conducerile standard. Aspectul care rezultă corespunde BRD „clasic" sau „rar". Trebuie excluse alte cauze de deviere la dreapta a axului QRS ca și la hemiblocul posterior izolat.

BRS cu blocuri fasciculare stângi asociate. Majoritatea autorilor admit că în caz de bloc de ramură stângă devierea puternică la stânga sau rar la dreapta a axului QRS nu este determinată de blocarea ramurii stângi, ci de un al doilea bloc la un nivel inferior, deci al fasciculului anterior, respectiv posterior stâng. Aceasta explică varietatea aspectelor întâlnite în conducerile membrelor în BRS.

BLOCURILE TRIFASCICULARE

Blocul complet trifascicular echivalează cu blocul AV gr. III subhisian.

Blocul incomplet poate fi suspicionat, dacă se asociază cu bloc AV gr. I sau II la un bloc bifascicular; în caz de BRD plus HBAS și HBPS alternante sau în caz de BRD și BRS complete alternante.

PROGNOSTICUL TULBURĂRILOR DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE

Prognosticul este dependent în primul rând de cardiopatia subiacentă. În absența acesteia este aproape întotdeauna favorabil. Este vorba de obicei de: BRD cu QRS puțin crescut (0,12 s); sau de HBAS. În contextul unei afectări miocardice au un prognostic mai grav. În special blocurile fasciculare instalate în infarctul miocardic acut traduc un prognostic vital imediat sever.

Blocurile bi- și mai ales trifasciculare au în plus un risc variabil în funcție de tip, de instalare, în timp a blocului AV gr. III.

TRATAMENTUL BLOCURILOR CARDIACE

Prof. dr. AL. IOAN; dr. T. PROTOPOPESCU

Abordarea terapeutică a BAV depinde de prezența și intensitatea simptomatologiei, etiologiei (și legată de aceasta, de eventuala reversibilitate a tulburării de conducere), gradul blocului și, îndeosebi, localizarea acestuia (vezi tabelul XXIX).

Tratamentul farmacologic. Este rezervat BAV simptomatice în care tulburarea de conducere este rapid reversibilă, ca indicație de necesitate (până

Tratamentul BAV

I. Tratamentul de urgență al accidentelor sincopale
- Ca primă secvență: aplicarea de lovituri precordiale cu pumnul
- În caz de eșec: masaj cardiac extern, cu asocierea ventilației artificiale (în cazul opririi respiratorii)
- Aceste măsuri sunt efectuate în așteptarea altor gesturi terapeutice
  - administrarea de atropină, dacă blocul este vagal,
  - sau perfuzie i.v. cu izopropilnoradrenalină (Isuprel)
  - cât mai curând posibil, antrenare electrosistolică prin sondă electrod, introdusă pe cale percutană venoasă intraventricular drept, cuplată la un generator extracorporeal de impulsuri

II. Tratamentul de fond al BAV
- depinde în mod esențial de evolutivitatea BAV

A. *BAV „acute"*
- Tulburare de conducere minoră și pacient asimptomatic
  - nici un tratament particular (altul decât cel etiologic)
  - supraveghere prin monitorizare (în unitatea de terapie intensivă) până la recuperarea conducerii normale
- În celelalte cazuri (vezi indicații de cardiostimulare temporară)
  - antrenarea electrosistolică temporară de tip „santinelă" (demand)
- În situațiile în care ritmul este încă sinusal, dar sunt de temut apariția unor tulburări de conducere grave (ex. IMA anterior complicat cu BR sau intoxicații digitalice grave)
  - sondă endocavitară „de așteptare" („cu titlu preventiv")

B. *BAV „cronice"*
- Singurul gest terapeutic eficace:
  - implantarea unui stimulator intracorporeal (dacă cazul se încadrează în indicațiile de cardiostimulare artificială permanentă)

---

la instituirea cardiostimulării) și rar, ca tratament cronic (când aceasta nu este disponibilă). Reprezintă numai o soluție temporară, parțial eficace și limitată la efecte secundare semnificative. Terapia pe termen scurt poate fi făcută cu agenți vagolitici ca atropina, la pacienți care au BAV nodale, în timp ce catecolaminele ca izopropilnoradrenalina pot fi folosite în tratamentul BAV cu orice localizare.

Atropina (și derivații săi) poate fi indicată în blocurile suprahisiene, inițial 0,5 mg–1 mg i.v. și în funcție de răspunsul obținut, 0,5 mg–1 mg i.v. sau s.c. la 4–6 ore interval. O indicație particulară este reprezentată de BAV complet din intoxicația digitalică sau IMA inferior.

Se poate recurge și la administrarea de preparate orale: extract de beladonă 0.02 g la 4–6 ore interval, atunci când frecvența cardiacă nu este prea joasă și durata tratamentului se prelungește. Se poate utiliza și irpatropiumbromid (Itrop R) 0,5 mg i.v. sau 5–15 mg per os inițial continuat cu 5–15 mg de 2–3 ori pe zi.

Simpaticomimeticele reprezintă practic tratamentul medical al BAV simptomatice, calea perlinguală având din ce în ce mai puține indicații, cea endovenoasă însă, permițând perioada de așteptare până la implantarea unui pacemaker. Sunt utilizate în BAV gr. II, tip II și BAV tip I ce nu răspunde la atropină, în tratamentul de urgență al BAV complicate cu accidente sincopale.

Calea orală foloseşte: izopropil noradrenalină (izoprenalină) izoproterenol sub formă de sulfat (Aleudrine cp. a 20 mg) sau clorhidrat (Isuprel cp. sublinguale a 10 mg). Bronhodilatin cp. a 10 mg este simpatomimeticul cu proprietăţi stimulante betaadrenergice care este cel mai folosit. Este administrat în prize fracţionate câte 1 cp. la fiecare 4–6 ore, respectând somnul. Poate produce palpitaţii (ca expresie a creşterii inotropismului), angină, hipotensiune, tremor, retenţie urinară la prostatici.

Pe cale endovenoasă isoproterenolul (Isuprel) este drogul de elecţie. El poate accelera în cazul unui BAV total, un focar de automatism prea lent, sau poate face să apară un nou centru de substituţie ventricular, cu frecvenţă mai rapidă. Dacă BAV nu este complet, poate diminua gradul de bloc şi câteodată să restabilească tranzitoriu conducerea AV.

Posologia obişnuită este de 5 fiole de 0,2 mg isoproterenol (=1 mg) în 500 ml soluţie glucozată 5% sau soluţie fiziologică izotonică (1 ml=2 μg). Ritmul de perfuzie este iniţial mai rapid, fără a se depăşi 60 pic./min., până la obţinerea unei frecvenţe ventriculare de 50–60/min., apoi este adaptat după frecvenţa cardiacă şi starea de conştienţă a pacientului (în general 2–20 μg/min.).

În caz de asistolă prelungită se poate administra pe cale endovenoasă sau intracardiac (în urgenţă), 1 ml dintr-o fiolă de 0,2 mg Isoproterenol (Isuprel) diluată în 10 ml soluţie fiziologică. Semnele de supradozaj sunt reprezentate de extrasistole ventriculare polimorfe şi/sau salve de TV ce fac de temut o FV iminentă.

Administrarea izoproterenolului este în principiu contraindicată când sunt prezente tulburări de ritm rapid ventricular (ce nu sunt declanşate de bradicardie) sau în cazul infarctului acut, dar această limitare este relativă dacă există risc major vital prin bradicardie excesivă sau perioade de asistolă (în absenţa posibilităţilor de stimulare).

Tratamentul etiologic. Se limitează la antibioterapie în cazul blocurilor AV de origine infecţioasă. Corticoterapia are indicaţii legitime în BAV din miocardite acute, RAA, colagenoze, BAV de origine nedeterminată la tineri şi poate în infarctele miocardice (mai ales inferioare). Dozele uzuale sunt de 40–60 mg/zi pentru prednison şi 200–500 mg/zi pentru hemisuccinat de hidrocortizon.

Alte droguri utilizate în tratamentul BAV au indicaţie tot mai rară, eficienţa lor fiind minimă, discutabilă sau chiar absentă.

– *Kaliureticele* (furosemid, ac. etacrinic, tiazidice) considerate a facilita conducerea AV prin hipopotasemie, îşi pot justifica administrarea doar în compensarea insuficienţei cardiace secundară BAV, având numeroase efecte secundare.

Eufilina, hidralazina, glucagonul, efedrina au efecte clinice minime, în schimb cele adverse pot fi semnificative, astfel că practic au fost abandonate.

Cardiostimularea electrică artificială (CEA). Cardiostimularea electrică artificială (CEA) constă în preluarea conducerii activităţii electrice a inimii de către un stimulator cardiac care, prin emiterea de impulsuri, determină activarea atrială şi/sau ventriculară. Stimulatorul sau pacemaker-ul („antrenorul") este un dispozitiv extra- sau intracorporeal care eliberează stimuli electrici furnizaţi de o baterie, de-a lungul unor electrozi.

TABELUL XXX

Indicații de stimulare temporară (pacing temporar)

„*Profilactic*", la pacienți cu risc crescut, cu posibilitatea instalării BAV de grad înalt sau asistolă (în special în IMA), disfuncție severă a nodului sinusal, în timpul și după chirurgia cardiacă la care se anticipează posibile leziuni ale țesutului specific sau sindrom Adams-Stokes, în timpul cateterismului cardiac (la pacienți cu tulburări de conducere preexistente) și, ocazional, înainte sau în timpul înlocuirii unui pacemaker permanent.

Terapeutic

1) *Bradicardii „simptomatice", neasociate IM acut*, rezistente la tratamentul farmacologic din: hiperkaliemie, induse de droguri (mai ales intoxicația digitalică), boli inflamatorii și infecțioase (miocardite), colagenoze, după chirurgie cardiacă, înaintea implantării unui pacemaker permanent, la pacient cu ritm instabil.

2) *Bradicardii „simptomatice"* în IMA*, rezistente la tratamentul farmacologic:
   a) Bradicardie sinusală, oprire sinusală, bloc sino-atrial, ritmuri „pasive" joncționale sau ventriculare, cu sau fără tulburări ale conducerii AV
   b) Disfuncția nodului sinusal (BNS)
   c) BAV gr. II; grad înalt; gr. III
   d) Bloc bilateral de ramură „acut" (de variate tipuri): BRD *nou* apărut, cu ax electric, deviat la stânga (hemibloc anterior stâng) sau la dreapta (hemibloc posterior stâng). Bloc „altern" de ramură (BRS alternând cu BRD); BRS, asociat cu BAV gr. I, *nou* apărut.
   e) Oprirea (asistola) ventriculară

3) *Tahiaritmii repetitive*, refractare la tratamentul farmacologic și/sau șoc electric (sau în cazul contraindicației acestora), susceptibile de a fi oprite prin rafale de stimuli (burst temporary pacing), stimulare „overdrive" sau „underdrive".

---

*B. „simptomatice" – simptome legate de răsunetul hemodinamic sau electrofiziologic al bradicardiei:

- insuficiența cardiacă
- ischemia cerebrală tranzitorie: sincopă, lipotimii, vertije, stări confuzionale
- tahiaritmii ventriculare dependente de bradicardie

Utilizată inițial în tratamentul BAV simptomatice, CEA (sau „pacing"-ul cardiac) a fost extinsă treptat și la tratamentul altor bradiaritmii (BNS), al tahiaritmiilor (în special cele prin „reintrare"). Indicațiile cardiostimulării temporare sau permanente sunt rezumate în tabelele XXX și XXXI. Aceste indicații pot fi mai restrânse sau mai largi, în raport cu particularitățile aritmiei și experiența cardiologului. Se întrebuințează astăzi aproape exclusiv pacingul transvenos prin sonda endocavitară. Pacingul extern (transcutan), transesofagian, epicardic, sau transtoracic sunt indicate rar, în situații speciale.

Constă în introducerea unui electrod-cateter prin puncție transcutană (după tehnica Seldinger) a unei vene (femurală, subclavie) și plasarea sa în AD sau VD. Poziționarea corectă a electrodului se face prin progresia acestuia sub control radioscopic sau în lipsa acestuia pe baza ECG endocavitare, înregistrată prin electrodulcateter.

În prezent se folosesc două tipuri de cardiostimulări artificiale:

a) *Cardiostimularea artificială (pacing) temporar*, în care sursa de energie (bateria) este exterioară bolnavului. Are indicații relativ limitate în timp, pentru situații de urgență sau mai rar profilactic.

b) *Cardiostimularea artificială permanentă* (pacingul permanent). Este folosită când disritmia este recurentă sau permanentă. Aceasta realizează un pacing intern, pacemakerul fiind un dispozitiv miniaturizat implantat intracorporeal, prepectoral (rareori abdominal) şi electrozii în contact nemijlocit cu cordul (cel mai adesea endocavitari şi rareori epicardici).

TABELUL XXXI

Indicaţiile cardiostimulării electrice artificiale permanente

după Amer. Coll. Cardiol. şi AHA Task Force. (Committe on Pacemaker Implantation) 1991, analizat

Clasa I: indicaţii unanim acceptate
Clasa a II-a: indicaţii controversate
Clasa a III-a: non-indicaţii

1. *BAV dobândite, la adult*

Clasa I:

A) BAV complet, permanent sau intermitent, la orice nivel, asociat cu: 1) bradicardie simptomatică; 2) insuficienţă cardiacă congestivă; 3) aritmii ventriculare sau alte condiţii clinice ce impun o medicaţie ce deprimă automatismul centrilor de scăpare; 4) asistola cu durată de cel puţin 3 sec. sau ritm de scăpare sub 40 b./min. la pacienţi asimptomatici; 5) stări confuzionale reversibile sub cardiostimulare temporară; 6) postfulguraţie fascicul His.

B) BAV gr. II, permanent sau intermitent, indiferent de tipul sau sediul blocului, cu bradicardie simptomatică

C) Fibrilaţie atrială, flutter atrial cu tehicardie supraventriculară cu BAV complet sau de grad înalt, bradicardie sau orice condiţie descrisă la punctul A (NB: bradicardia nu trebuie să fie în relaţie cu droguri care afectează conducerea AV)

Clasa a II-a:

A) BAV complet, asimptomatic, permanent sau intermitent, la orice nivel anatomic, cu frecvenţa ventriculară de ≥40 b./min.

B) BAV gr. II, tip II, asimptomatic (permanent sau intermitent)

C) BAV gr. II, tip I, asimptomatic, cu sediu intra- sau infrahisian

Clasa a III-a

A) BAV gr. I

B) BAV gr. II, tip I, asimptomatic, cu sediu suprahisian

2. *BAV post-IM acut*

Clasa I:

BAV gr. II, de grad înalt sau complet, permanent, după IM acut

Clasa a II-a:

A) BAV gr. I, persistent, asociat cu BR, nedocumentat anterior

B) BAV de grad înalt sau complet, tranzitoriu, asociat cu BR

Clasa a III-a:

A) Tulburări de conducere AV, tranzitorii, fără defecte de conducere intraventriculară

B) BAV tranzitoriu în prezenţa hemiblocului anterior stâng izolat

C) Hemibloc anterior stâng recent instalat în absenţa BAV

3. Blocul bifascicular și trifascicular cronic

Clasa I:
A) Bloc bifascicular cu BAV complet, intermitent, asociate cu bradicardie simptomatică
B) Bloc bifascicular cu BAV gr. II, tip II, intermitent, simptomatic

Clasa a II-a:
A) Bloc bifascicular sau trifascicular cu BAV gr. II, tip II, intermitent, asimptomatic
B) Bloc bifascicular sau trifascicular, cu sincope, nedeterminate ca fiind datorate BAV, dar fără alte cauze cert identificate
C) Bloc bi- sau trifascicular cu interval H.V.>100 msec.

Clasa a III-a:
A) Blocuri fasciculare fără BAV sau simptome
B) Blocuri fasciculare cu BAV gr. 1, asimptomatice

4. *Boala nodului sinusal (disfuncția nodului sinusal)*

Clasa I:
Disfuncția nodului sinusal cu bradicardie simptomatică (la unii pacienți aceasta se poate întâmpla ca o consecință a terapiei pe termen lung cu droguri cronotrop negative, pentru care nu există altă alternativă)

Clasa a II-a:
Disfuncția nodului sinusal spontană, sau ca rezultat al unei terapii medicamentoase necesare, cu frecvența sub 40 b./min, când nu a fost demonstrată clar relația între simptomele sugestive pentru bradicardie și prezența acesteia

Clasa a III-a:
A) Disfuncția de nod sinusal la pacienți asimptomatici
B) Disfuncția de nod sinusal și simptome sugestive pentru bradicardie, nelegate de aceasta (cu documentarea absenței relației de cauzalitate)

Pacemakerul este compus dintr-un generator de impulsuri (sursa de energie și circuite electronice ce reglează durata și caracteristicile stimulilor) și electrozi uni- sau bipolari care transmit impulsurile la o cavitate (monocameral) sau la atriu și ventricul (bicameral). Când electrodul este bipolar, catodul și anodul sunt în contact cu endocardul cavității stimulate, încorporați, separat, în aceeași sondă, aflându-se la circa 1–2 cm unul de celălalt. Dacă stimularea este unipolară, „cutia“ pacemakerului servește ca anod. Sursa de energie este de obicei o baterie de litiu-iod care are o energie de înaltă densitate (conținut energic/volum), nivel scăzut al pierderilor interne prin auto-descărcare și viața proprie lungă.

Durata de viață pentru pacemakerul monocameral este de 7–12 ani, iar pentru cel bicameral de 4–8 ani, în funcție de durata funcționării continue sau intermitente. Stimularea pe cale endocavitară dreaptă este cea mai utilizată (90%), sonda fiind introdusă printr-o venă (subclavie, cefalică etc.), iar pacemakerul este fixat subaponevrotic în regiunea pectorală. Stimularea epicardică este practic rezervată cazurilor în care pacemakerul este implantat în cursul unei toracotomii sau în cazul insuficiențelor tricuspidiene severe ce

Codificarea internațională a pacemakerilor

Poziția 1, 2, 3, 4, 5		*Tipul de stimulator*
Poziția 1=camera stimulată		
A=atriu	AAI:	Atrial inhibat de P
V=ventricul	AAT:	Atrial declanșat de P
D=atriu și ventricul, secvențial	AOO:	Atrial asincron
	DDD:	Secvențial inhibat de QRS (PM „universal", declanșare și/sau inhibare atrială și ventriculară)
Poziția 2= camera detectată	DOO:	Secvențial asincron
A.V.D.	DVI:	Secvențial inhibat de QRS
0=nici una	VAT:	Ventricular declanșat de P
Poziția 3= modul de răspuns la detecție	VDD:	Ventricular sincronizat de P, inhibat de QRS
I=inhibat de P sau QRS		(întârziere A–V programată)
T=declanșat de P sau QRS	VOO:	Ventricular asincron
D=declanșat atrial (P) și inhibat ventricular	VVI:	Ventricular inhibat de QRS (PM „santinelă",
(QRS)		„demand", inhibat de QRS)
	VVT:	Ventricular declanșat de QRS (PM „santinelă", „demand", declanșat de QRS)
0=nici unul	0:	Fără programabilitate
Poziția 4=programabilitate	P:	Programabilitate simplă
	M:	Programabilitate multiplă
	C:	Telemetrie
	R:	Frecvență adaptabilă (R)
	B:	„Salve" (burst)
	0:	Fără funcție antiaritmică
Poziția 5=antitahiaritmic	N:	Competiție cu ritmul normal
	S:	Scanning (stimuli programați)
	E:	Externă (activare din exterior)

pot determina deplasarea electrozilor din VD. În aceste situații generatorul de puls este de obicei plasat abdominal.

Modalitățile și funcțiile pacemakerilor (codificarea). Pacemakerele sunt clasificate printr-un cod de identificare internațional ce cuprinde 3 litere (extins recent la 5):

1) *prima* desemnează cavitatea stimulată; A=atriu, V=ventricul; D=dublă („dual"), atrială și ventriculară;

2) *a doua* desemnează cavitatea detectată (cavitatea cardiacă a cărui activitate electrică spontană declanșează mecanismul de detecție și modul de răspuns): A (atriu), V (ventricul) sau D (atriu și ventricul), pentru pacemakerele „santinelă" (demand); 0, dacă nu există detecție (pacemaker asincron);

3) *a treia* desemnează modul de răspuns la detectare: I=inhibiție („inhibited"); T=declanșare („triggered"); D=dublă (dublă funcție de inhibiție și de declanșare = ventricular inhibat și declanșat atrial); 0, în caz de stimulare

asincronă. A 4-a este rezervată pentru a descrie funcţia de programabilitate. Se referă la posibilitatea de a modifica parametrii de funcţionare, non-invaziv, cu un programator extern, plasat în apropierea „cutiei" pacemakerului. Programarea simplă dă posibilitatea de a modifica frecvenţa şi energia impulsurilor (P). Multiprogramabilitatea (M) oferă în plus posibilitatea modificării şi a altor parametri (mai mult de 2 parametri programabili).

Poziţia a 5-a notează funcţia antitahiaritmică.

Moduri de stimulare. a. **Stimularea monocamerală:**

– *Pacemakerii asincroni* (VOO şi AOO) eliberează stimuli la o frecvenţă fixă, fără nici o relaţie cu ritmul spontan, existând riscul de „competiţie ritmică" cu acesta (în cazul reluării conducerii AV sau ameliorării acesteia) şi de fenomen R/T.

Astăzi sunt folosiţi doar temporar în timpul testării cu un magnet sau în pacingul competitiv pentru suprimarea unei tahicardii.

– *Pacemakerii „demand"* (VVI şi VVT; AAI şi AAT) numiţi şi „santinelă" au avantajul de a fi non-competitivi cu ritmul spontan, deoarece sunt capabili să detecteze activitatea electrică spontană a cavităţii respective, stimulând-o după un anumit interval de timp. Pacingul demand se poate face la nivel atrial, cât şi ventricular.

Când frecvenţa spontană a cavităţii detectate este superioară celei programate a pacemakerului (de 72–74/min.), emiterea stimulilor de către aparat este abolită. Stimularea se produce numai în cazul frecvenţei spontane inadecvate, „la cerere" (demand).

Modul VVI (şi VVIR) reprezintă cea mai frecventă modalitate de pacing pentru BAV permanente sau paroxistice (având şi avantajele unor dimensiuni şi costuri reduse). Au inconvenientul de a produce în anumite circumstanţe „sindromul de pacemaker"[1].

b. **Stimularea bicamerală (bifocală).** Apropie stimularea artificială de cea fiziologică, realizând sincronizarea A–V şi adaptarea frecvenţei sinusale la efort (la pacienţii cu o reactivitate sinusală normală şi atrii funcţional normale, în modurile VDD şi DDD). Stimulatoarele bicamerale detectează (şi eventual stimulează) atriile sincronizând după un interval A–V variabil, stimulul ventricular cu depolarizarea atrială. Necesită amplasarea a 2 sonde, atrială şi ventriculară, însă au avantaje hemodinamice indiscutabile (sincronizarea AV). Sunt indicate la subiecţii tineri având o activitate fizică ce impune adaptarea frecvenţei cardiace la efort, fie la pacienţi cu insuficienţă cardiacă sau cu „sindrom de pacemaker". Aparatele cele mai sofisticate de acest tip funcţionează în modul DDD, care se poate transforma în oricare tip de stimulator bi- şi monocameral (pacing secvenţial opţional; „universal"). Astfel, DDD poate funcţiona în perioadele de ritm sinusal cu BAV în modul VDD, în perioadele de bradicardie sinusală fără BAV, ca AAI, în bradicardie sinusală cu BAV, ca DVI, fiind total inhibat în perioadele de ritm normal, condus la ventriculi.

[1] Acesta este un complex de semne şi simptome produse de efectele adverse hemodinamice şi electrofiziologice ale stimulării ventriculare (asincronismul AV şi conducerea retrogradă VA), caracterizat prin semne de debit cardiac scăzut, mai pronunţate în ortostatism, oboseală, hipotensiune, lipotimii, sincope, palpitaţii, dispnee, insuficienţă cardiacă.

Modul VAT sau pacingul ventricular P declanşat (sincron atrial) realizează pacingul secvenţial A–V prin stimularea VD consecutiv detecţiei stimulului (fiziologic) în AD.

Stimularea cu frecvenţă adaptabilă („rate adaptative").

Este destinată să asigure o frecvenţă ventriculară variabilă adaptată nevoilor fiziologice fără a trece obligatoriu printr-o detecţie sau stimulare atrială. (Are avantajul de a folosi o singură sondă ventriculară şi de a fi utilizabilă la pacienţi având o aritmie atrială). Principala indicaţie o constituie incompetenţa cronotropă atrială (imposibilitatea de a atinge o frecvenţă cardiacă depăşind 70% din cea maximală anticipată pentru un anumit nivel al nevoilor metabolice, sau de a atinge o frecvenţă de 100 bătăi/minut, la efort).

Un asemenea sistem cu frecvenţă adaptabilă este condus de un senzor al activităţii fizice (undă de şoc, interval QT, respiraţie, debit cardiac, temperatură, pH sanguin etc.) adaptând corespunzător acesteia frecvenţa cardiacă şi este desemnat prin litera „R" în poziţia a 4-a de cod (ex. VVIR).

CAPITOLUL II

SINCOPA

Prof. dr. ALEX. CÂMPEANU

Definiție. Termenul de sincopă defineşte pierderile bruşte şi tranzitorii ale conştienţei produse de reducerea temporară şi difuză a perfuziei sanguine cerebrale; cel mai adesea sincopele sunt însoţite de slăbiciune musculară generalizată şi pierderea tonusului muscular. Pierderile de conştiinţă pot dura câteva secunde, adeseori 1–2 min şi numai ocazional 5–10 min sau mai mult. *Presincopa* sau *lipotimia* (termen nemedical „leşin") este un fenomen clinic mai puţin sever, similar etiopatogenic sincopei, caracterizat prin slăbiciune musculară generalizată, pierderea posturei şi incapacitatea de a păstra poziţia ortostatică şi perturbarea progresivă, cel mai adesea incompletă, a stării de conştienţă. Dacă bolnavul este culcat imediat evoluţia este întreruptă şi pierderea completă de conştienţă (sincopa) nu mai apare. Diferenţa între sincopă şi lipotimie este cel mai adesea numai cantitativă. În această terminologie nu sunt incluse pierderile de conştienţă care nu sunt determinate de reduceri difuze ale fluxului sanguin cerebral, adeseori asemănătoare din punct de vedere clinic cu sincopa, dar care apar în boli organice sau funcţionale neuropsihice (epilepsie, neuroastenie, accidente vasculare cerebrale, tumori, isterie etc.), metabolice (hipoglicemie, sindrom de hiperventilaţie ş.a.) sau altele.

Incidență. Sincopele au o frecvenţă mare, apărând la 3,2% din populaţie (Studiul de la Framingam). Ele au fost semnalate la 12%–48% dintre adulţii aparent sănătoşi şi la 6% dintre persoanele cu vârste peste 75 ani. Aproximativ 3% dintre internările de urgenţă sunt datorate sincopelor.

ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Metabolismul cerebral este dependent în primul rând de perfuzia cerebrală. Fluxul sanguin (FSC) care asigură metabolismul şi funcţia cerebrală normală este de 50–55 ml la 100 g de substanţă cerebrală. FSC normal reprezintă aproximativ 15% din debitul cardiac şi este asigurat datorită particularităţilor circulaţiei cerebrale la nivelul căreia receptorii alfa adrenergici sunt reduşi, rezistenţele vasculare sunt mici şi există o mare capacitate de autoreglare. Mecanisme intrinseci de control menţin constant fluxul sanguin la variaţii fiziologice şi patologice importante ale acestuia. Valori ale presiunii arteriale sistolice sub 60–70 mmHg nu sunt de obicei urmate de scăderi ale FSC, dar scăderi mai mari ale presiunii arteriale determină reducerea progresivă a FSC şi posibil apariţia sincopei. Pierderea conştienţei apare când FSC scade sub 30 ml la 100 g substanţă cerebrală şi se instalează în 5–10 s de la oprirea completă a acesteia.

Reducerea bruscă a FSC şi sincopa pot apărea ca o consecinţă fie a (A) scăderii rezistenţelor vasculare periferice şi splanhnice (mecanisme vasoconstrictoare inadecvate), fie (B) reducerii debitului cardiac (DC) prin tahi- sau bradiaritmie, disfuncţie acută miocardică sau obstrucţia fluxului sanguin de diverse cauze (tabelul I). Scăderi importante ale FSC pot apărea şi *prin creşterea rezistenţelor cerebrale*. Acest mecanism este observat în hiperventilaţie, unde

TABELUL I

Cauzele sincopei

REDUCEREA FLUXULUI SANGUIN CEREBRAL

A. **Scăderea rezistenţelor vasculare periferice şi splanhnice**
(mecanisme vasoconstrictoare inadecvate)

1. Sincopa vaso-vagală (vasodepresoare)
2. Reducerea întoarcerii venoase: manevra Valsalva, tuse, înghiţire, defecaţie, micţiune
3. Simpatectomie farmacologică sau chirurgicală
4. Hipotensiune ortostatică
5. Boli ale sistemului nervos central şi periferic
6. Sincopa sinusului carotidian
7. Nevralgia gloso-faringiană şi trigeminală
8. Hiperbradikininemia
9. Sincope psihogene: stări de anxietate, panică, traumatizare, depresie.

B. **Scăderea debitului cardiac**
Obstrucţia fluxului sanguin

1. Obstrucţia ejecţiei ventriculului stâng: stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, mixom atrial, stenoza mitrală.
2. Obstrucţia ejecţiei ventriculului drept: stenoza pulmonară, hipertensiunea pulmonară, embolismul pulmonar, tetralogia Fallot
3. Insuficienţa miocardică – infarct miocardic acut, angina instabilă, spasm coronar
4. Tamponada pericardică
5. Disecţia de aortă

Aritmii

1. Bradiaritmii
   - Boala nodului sinusal, bradicardie medicamentoasă, bloc sino-atrial
   - Blocuri atrioventriculare gr. II şi III
   - Malfuncţia stimulatoarelor cardiace

TABELUL I (*continuare*)

2. Tahiaritmii
   - Tahicardii ventriculare
   - Fibrilații ventriculare episodice
   - Tahicardii supraventriculare

C. **Creșterea rezistențelor vasculare cerebrale**

   - Hiperventilație

---

scăderea concentrației $PaCO_2$ antrenează schimbări ale H^+ în spațiul pericapilar și vasoconstricție în vasele cerebrale de rezistență. Tipurile obișnuite de sincopă sunt produse prin mecanisme clasificate didactic în sincope neurogene și cardiogene (tabelul II).

TABELUL II

Tipurile de sincopă

I. **Sincope neurogene**

A. Vasovagală
B. Hipotensiune ortostatică
   1. Ocazional la sănătoși
   2. Neuropatii periferice
   3. Medicamente
   4. Insuficiență autonomică primară
   5. Depleția volumului intravascular
C. Reflexă
   1. Micțiune
   2. Tuse
   3. Stări dureroase acute
   4. Hipersensibilitatea sinusului carotidian

II. **Sincope cardiogene**

A. Mecanice
   1. Obstrucția tractului de ejecție
   2. Hipertensiune pulmonară
   3. Boli congenitale cardiace
   4. Boli miocardice
B. Electrice (aritmice)
   1. Bradiaritmii
   2. Tahiaritmii

I. **Sincopele neurogene** (circulatorii) se produc prin mecanisme vasoconstrictoare inadecvate.

A. *Sincopa vasovagală* (vasodepresoare) sau „leșinul" obișnuit constituie cel mai frecvent tip de sincopă (peste 55% din totalul sincopelor) apărând la oameni sănătoși, predominent la copii. Sincopa este precipitată de stresuri emoționale, durere intensă sau frica de durere (puncții venoase sau arteriale, manipulări chirurgicale, tratamente stomatologice, traumatisme ș.a.), în condiții psihoemoționale speciale, anxietate, aglomerații, camere supraîncălzite și supra-

populate etc. Mecanismele fiziopatologice caracteristice sunt scăderea presiunii arteriale şi a rezistenţei vasculare periferice, asociate cu creşterea fluxului sanguin în special în teritoriile vasculare musculo-scheletale şi splanhnic şi reducerea FSC. DC, care în condiţii de hipotensiune şi vasodilataţie periferică se măreşte adaptativ, în sincopa vasovagală este normal şi nu creşte adecvat condiţiilor din circulaţia periferică. DC poate să scadă, ca urmare a unei activităţi vagale intense, când se asociază bradicardia care accentuează hipotensiunea arterială şi reducerea perfuziei cerebrale.

B. *Hipotensiunea posturală* (hipotensiunea ortostatică) cu sincopă apare la persoane cu instabilitate vasomotorie cronică sau tranzitorie sau depleţii ale volumului intravascular (tabelul III). În condiţii normale prevenirea stagnării sângelui în părţile inferioare în momentul trecerii în ortostatism este realizată prin: a) constricţie arteriolară reflexă, b) accelerarea reflexă a cordului cu origine în presoreceptorii aortici şi carotidieni şi c) activitatea musculară care ameliorează întoarcerea venoasă. Persoanele în vârstă, la care aceste mecanisme sunt perturbate, sunt predispuse la sincope posturale. Scăderea presiunii arteriale şi a FSC care apar ca urmare a trecerii în poziţie ortostatică sau a unui ortostatism mai mult sau mai puţin prelungit, sunt datorate perturbării reflexelor vasoconstrictoare, mediate simpatic la nivelul vaselor de capacitanţă şi rezistenţă din membrele inferioare şi stagnarea sângelui în aceste vase.

TABELUL III

Cauzele sincopelor posturale

Insuficienţe autonome primare
- hipotensiunea ortostatică idiopatică
- disautonomii cu degenerescenţe sistemice multiple (Shy Drager)
- Boala Parkinson

Insuficienţe autonome secundare
- boli metabolice: diabet, amiloidoză, alcoolism, porfirie, carenţe ale vit. B_{12}, boala Fabry
- boli ale nervilor periferici: polineuropatii diabetice, alcoolice, infecţioase (sindromul Guillain-Barré, tabes), neuropatia senzorială ereditară, carcinomatoze
- leziuni ale măduvei spinale
- hiperbradikininemia
- deficienţa de dopamin-hidroxilază
- vârsta înaintată
- imobilizare prelungită la pat (IMA)

Hipovolemii secundare – hemoragii acute (ulcer gastrointestinal, sarcina ectopică ruptă), arsuri întinse, transpiraţii intense, diuretice active.

Medicamentoase
- substanţe tranchilizante: fenotiazide, barbiturice, antidepresive, triciclice, inhibitori ai monoamino-oxidazelor
- vasodilatatoare: nitraţii cu acţiune prelungită, nitroglicerina, prazosin, hidralazina
- blocante ganglionare: hexametoniu, mecamylazina
- blocante alfaadrenergice: labetalol, prazosin, fenoxibenzamina
- antihipertensive cu acţiune simpatolitică centrală şi periferică: metildopa, clonidina, guanetidina
- inhibitori ai enzimei de conversie: captopril, enalapril, lisinopril, cilazapril, quinalapril.

Sincopa posturală poate apărea în numeroase situații (tabelul III): 1) la persoane normale cu *perturbări idiopatice ale reflexelor posturale,* adeseori familiale, 2) în *insuficiențele autonome primare și disautonomii* produse de procese degenerative parțiale sau complete ale sistemului vegetativ ganglionar, medular sau central, 3) *desadaptări fizice* după imobilizări prelungite la pat (IMA etc.), în special la persoanele vârstnice, 4) *boli ale nervilor periferici* în care sunt întrerupte căile vasomotorii, 5) după *simpatectomii chirurgicale,* 6) la bolnavii cu *varice voluminoase ale membrelor inferioare,* 7) în cursul *tratamentelor cu unele substanțe antihipertensive, vasodilatatoare, antidepresive, blocante alfaadrenergice, ganglioplegice, opiacee și diuretice,* 8) *hipovolemie secundară* unei hemoragii acute, arsuri întinse, transpirații profuze, diuretice active.

Hiperbradikininemia determină sincopă, în special în poziție ortostatică (hipotensiune arterială) și tahicardie, creșteri ale TA diastolice, eritem facial și tulburări ale colorației tegumentelor membrelor inferioare după ortostatism prelungit. Este un sindrom familial asociat cu creșterea concentrației plasmatice a bradikininei care determină dilatații arteriolare și venulare la nivelul membrelor inferioare și scăderea întoarcerii venoase, a cărui cauză este un deficit enzimatic care afectează distrucția peptidelor circulante.

C. *Sincopele reflexe* apar în cursul micțiunii, a acceselor viguroase de tuse, a manevrei Valsalva și a durerilor acute intense și sunt atribuite excitării nucleului dorsal motor al vagului. *Sincopa micțională* apare în special la persoane în vârstă și după consum de alcool, mai ales în cursul primei micțiuni matinale. Decompresiunea bruscă a vezicii urinare determină vasodilatație periferică reflexă, adeseori fiind incriminată și hipotensiunea ortostatică. *Sincopa tusigenă* (vertijul laringeal) apare în special la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă după accese de tuse intense și prelungite care produc creșteri ale presiunii intratoracice, intraabdominale și intracerebrale și scăderea FSC. *Sincopele produse de dureri acute,* violente (nevralgii glosofaringiene și vagale, colică biliară, perforații ale viscerelor abdominale) apar ca urmare a excitării nucleului motor dorsal al vagului care determină vasodilatație splanhnică și bradicardie. *Sincopa carotidiană,* consecință a hiperexcitabilității zonei reflexogene sensibile carotidiene, se observă în special la bolnavii vârstnici care au ateroscleroză. Compresia sau masajul sinusului carotidian produce: a) rărirea frecvenței nodului sinusal (bradicardie, oprire cardiacă, bloc sino-atrial sau atrioventricular) *(sincopă cardioinhibitorie)*; b) vasodilatație periferică și scăderea tensiunii arteriale fără rărirea frecvenței cardiace *(sincopă vasodepresivă)* și o posibilă și foarte rar observată interferență în circulația hemisferului cerebral ipsolateral *(sincopa centrală).* Sincopa sau presincopa („leșinul") poate apărea la întoarcerea bruscă a capului, în momentul bărbieritului sau strângerii puternice a cravatei.

II. **Sincopa cardiogenă.** În acest tip de sincope pierderea de conștiență este consecutivă unei reduceri bruște și marcate a debitului cardiac, fie prin obstrucția mecanică a fluxului circulator *(sincopa cardiacă obstructivă sau mecanică),* fie prin apariția unor aritmii cu frecvență rapidă sau joasă *(sincopa cardiacă disritmică sau electrică)* (tabelul I).

În *sincopa cardiacă mecanică* obstrucția poate apărea: a) la *nivelul circulației pulmonare* (tromboembolism pulmonar masiv, hipertensiune arterială pulmonară severă, boli congenitale de cord), b) a *căii de umplere a ventri-*

culului stâng (mixom și tromboză atrială pediculată, stenoză mitrală strânsă, colmatarea protezelor valvulare) sau c) *a căii de ejecție a ventriculului stâng* (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, stenoza aortică valvulară, disecția de aortă, malfuncții ale protezelor valvulare). Apariția sincopei poate fi precipitată de efort, ortostatism și aritmii. În stenoza aortică valvulară pierderile de conștiență se produc în timpul sau imediat după efort și dacă leziunea valvulară este strânsă; mecanismele implicate sunt atât scăderea DC și vasodilatația periferică, consecutive efortului, cât și intervenția vasodilatației reflexe datorată creșterii marcate a tensiunii parietale ventriculare și inhibiției reacției simpatice adaptive. Sincopa cardiacă poate apărea *în infarctul miocardic acut întins* asociat cu tulburări de ritm și/sau de conducere (ex. fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, bloc atrioventricular avansat tranzitorii) sau scăderea performanței cardiace (sindrom de debit cardiac mic).

Sincopa cardiacă electrică (disritmică) este dată de scăderea DC și a perfuziei cerebrale datorită unor disritmii cu frecvențe ventriculare lente (sub 35–40 bătăi/min) sau rapide (peste 160–180 bătăi/min). La persoane sănătoase, fluxul sanguin circulant cerebral, mai ales în inspirație, este menținut în limite normale la frecvențe cardiace între 40 bătăi/min și 180 bătăi/min. Această toleranță este redusă la bolnavii cu boli vasculare cerebrale, coronariene, valvulopatii, boli cardiace congenitale, cardiomiopatii etc. Sincopa poate să fie produsă de disritmii cu ritm lent (bradiaritmii) sau cu ritm rapid (tahiaritmii). În bradiaritmii, scăderea DC și sincopa sunt produse prin disfuncții ale nodului sinusal (sindromul de sinus bolnav) sau tulburări de conducere atrioventriculare (bloc AV gradul III). *Blocul atrioventricular de gradul III* este considerat ca fiind cea mai frecventă cauză de sincopă cardiacă disritmică (sindromul Adams-Stockes-Morgani) (vezi cap. Aritmii). Sediul leziunii țesutului de conducere este de obicei subhisian și ritmurile ventriculare de înlocuire au frecvențe sub 40 bătăi/min. Uneori aceste tulburări sunt tranzitorii și pot apărea secundar unei ischemii miocardice acute sau în intoxicațiile digitalice și a tratamentelor cu substanțe blocante betaadrenergice sau verapamil. *Tahiaritmiile* care pot determina adeseori sincope sunt tahicardia ventriculară sau tahiaritmiile supraventriculare paroxistice (ex. fibrilația atrială) care apar la bolnavii cu boală cardiacă ischemică, cardiomiopatii, stenoze valvulare, insuficiență cardiacă, sindrom de preexcitație (sindromul W.P.W.), sindromul de Q–T alungit. Apariția sincopei cardiace este favorizată de existența unor leziuni vasculare cerebrale aterosclerotice care modifică mecanismele de autoreglare ale vaselor cerebrale.

Modificări metabolice cerebrale, care pot produce slăbiciune, confuzie și foarte rar pierderea conștienței, pot apărea fără scăderea difuză a FSC, în condiția în care este perturbată homeostazia componentelor sângelui (hipoxie, anemie, diminuarea conținutului de bioxid de carbon – hiperventilație –, hipoglicemie) și irigația cerebrală (atacuri ischemice cerebrale, insuficiențe vasculare extracerebrale, carotidiene, vertebrobazilare, spasme ale arteriolelor cerebrale – encefalopatia hipertensivă), precum și în tulburări emoționale, stări de anxietate și crize isterice.

TABLOU CLINIC

Modul de instalare, durata şi profunzimea pierderilor de conştienţă sunt variabile. În marea majoritate a cazurilor sincopa apare când bolnavii se află în poziţie ridicată, cu excepţia sincopelor cardiace care apar şi când aceştia sunt culcaţi (crize Adams-Stockes). La începutul crizei bolnavii pot prezenta ameţeli, greaţă, disconfort epigastric, senzaţie de instabilitate şi de deplasare a podelelor, cască, au tulburări de vedere (vedere neclară, întunecată) şi de auz (diminuarea auzului, zgomote în urechi) *(presincopă)*. Uneori au somnolenţă, devin confuzi şi dacă în câteva secunde sau minute nu trec în supinaţie, se instalează pierderea conştiinţei *(sincopă)*.

La *examenul clinic* se constată tegumente palide, umede şi reci, respiraţie superficială, pulsul accelerat şi slab bătut, tensiunea arterială scăzută, pupilele midriatice, dar în marea majoritate a cazurilor tonusul sfincterian este păstrat. Musculatura scheletală este relaxată şi uneori apar câteva spasme clonice şi numai ocazional contracţii tonice generalizate. În sincopele de tip cardiac există o combinaţie de paloare şi cianoză cutaneo-mucoasă, în timp ce în cele produse prin defecte circulatorii periferice paloarea este marcată fără a fi însoţită de cianoză sau tulburări respiratorii. În sincopele produse de tulburările circulatorii cerebrale tegumentele sunt normal colorate, iar respiraţia este rară şi profundă. Imediat după cădere respiraţia devine mai amplă, frecvenţa pulsului se răreşte, tensiunea arterială creşte, tegumentele se colorează şi conştienţa revine mai mult sau mai puţin rapid (de la câteva secunde la 10–30 min). După revenirea conştienţei bolnavii sunt slăbiţi, dar nu au cefalee, somnolenţă şi tulburări mentale. Dacă sincopa se prelungeşte pot apărea leziuni cerebrale ischemice, mai ales la vârstnici.

Examenul fizic, la cei care au prezentat sincope (anamnestic sau obiectivitate), implică obligatoriu: 1) determinarea valorilor TA la ambele braţe şi membrele inferioare, în poziţie culcată şi în ortostatism, după ce bolnavul a stat culcat cel puţin 3 min; 2) auscultarea arterelor carotide, subclavie, supraorbitale şi temporale; 3) evaluarea frecvenţei cardiace şi a pulsului periferic, examinarea completă a cordului şi 4) efectuarea unor manevre diagnostice, clinice şi farmacologice (manevra Valsalva, compresia sinusului carotidian, mişcarea laterală bruscă a gâtului, efort fizic, hiperventilaţie, testul la atropină etc.). Examenul cardiovascular va fi completat cu un examen neurologic atent şi complet vizând tonusul muscular, motilitatea, reflectivitatea, sensibilitatea şi nervii cranieni etc.

EXPLORĂRI

Investigaţiile paraclinice necesare precizării cauzelor sincopei sunt extrem de numeroase şi uneori laborioase şi vor fi efectuate selectiv, în raport cu istoricul şi aspectul clinic al sincopei. În vederea diagnosticului sincopei cardiace se pot efectua: 1) *electrocardiograma standard şi de efort,* precum şi 2) *înregistrări ambulatorii continui* timp de 24–48 ore (Holter) pentru depistarea tulburărilor de ritm (EV, TPV, TPA, flutter şi fibrilaţie atrială) şi de conducere (bloc AV gr. II) tranzitorii, 3) *studii electrofiziologice intracardiace*

(electrograma nodului sinusal, a atriului şi a joncţiunii atrioventriculare – electrograma hisiană) şi a ventriculului, stimulare programată atrială sau ventriculară pentru diagnosticul: (a) disfuncţiilor nodului sinusal, (b) a tulburărilor de conducere şi a sediului acestora (supra- sau subhisian), (c) a mecanismelor tahiaritmiilor atriale şi ventriculare şi (d) evidenţierea unor căi de conducere accesorii latente, 4) *examenul radioscopic şi radiografic cardiac,* 5) *ecograma cardiacă* (mono, biplan şi Doppler şi a marilor vase, 6) *angiografia aortică şi cardiacă* (sindrom de arc aortic, boli congenitale de cord), 7) *examinarea Doppler* a arterelor carotide. În situaţiile în care sincopele nu au o cauză evidenţiabilă sau sunt însoţite de modificări neurologice tranzitorii se recomandă efectuarea electroencefalogramei şi uneori a scintigramei sau angiografiei cerebrale şi T.C.

În unele cazuri, după investigaţii cardiologice şi neurologice complete, cauzele şi mecanismele sincopelor nu pot fi elucidate. Acestea pot fi produse printr-un mecanism asemănător sincopelor vaso-vagale nesugerat de tabloul clinic. *Testul de înclinaţie* (Tilt test) permite punerea în evidenţă a intervenţiei unor mecanisme vasoconstrictoare moderate (sincopa vaso-vagală). După 30 min de decubit dorsal, persoana este plasată pasiv în clinostatism la o înclinaţie de 60° timp de 30–45 min. La normali, înclinarea pasivă produce uşoară scădere a tensiunii arteriale sistolice, şi creşterea tensiunii arteriale diastolice şi frecvenţei cardiace. La persoanele cu sincope vaso-vagale, înclinaţia pasivă la 60° este urmată de hipotensiune şi bradicardie simptomatică până la sincopă. În situaţiile în care sincopa pare a fi determinată de hiperventilaţie, simptomele pot fi reproduse printr-o respiraţie rapidă şi profundă timp de 2–3 min.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sincopei are ca obiectiv diagnosticul pozitiv al sincopei, diagnosticul etiologic (recunoaşterea cauzelor sincopelor) şi diferenţierea sincopei de pierderile de conştienţă care nu sunt produse de scăderea FSC (diagnosticul diferenţial).

Diagnosticul sincopei presupune evaluarea atentă a modului şi a condiţiilor de apariţie a sincopei, a duratei atacului sincopal şi a stării clinice la revenirea conştienţei. Diagnosticul trebuie să înceapă cu efectuarea unei anamneze detailate. Examenul fizic în timpul şi după terminarea atacului sincopal va acorda o atenţie preponderentă aparatului cardio-vascular (puls, alură ventriculară, TA, examenul cordului) şi sistemului nervos (tonusul muscular şi sfincterian, motilitatea, examenul pupilelor etc.). Examenul clinic va fi urmat de efectuarea unor probe de laborator selectate în raport cu datele furnizate de anamneza şi examenul fizic.

Diagnosticul pozitiv al sincopei se bazează pe: a) pierderea tranzitorie de scurtă durată a conştienţei însoţită de relaxare musculară şi pierderea posturei; b) revenirea rapidă a conştienţei în câteva secunde sau minute de la trecerea în poziţie culcată; c) modificări cutanate, pupile midriatice, absenţa modificărilor sfincteriene şi a convulsiilor; d) stare de slăbiciune şi absenţa cefaleei, somnolenţei şi a tulburărilor mentale la revenirea conştienţei.

Diagnosticul etiologic este adeseori extrem de dificil şi de laborios şi se bazează pe evaluarea anamnestică, clinică şi paraclinică, efectuate în timpul şi după terminarea atacului sincopal (fig. 1). În 70–80% din cazuri cauza pierderilor de conştienţă se diagnostică pe baza examenelor clinice şi paraclinice uzuale.

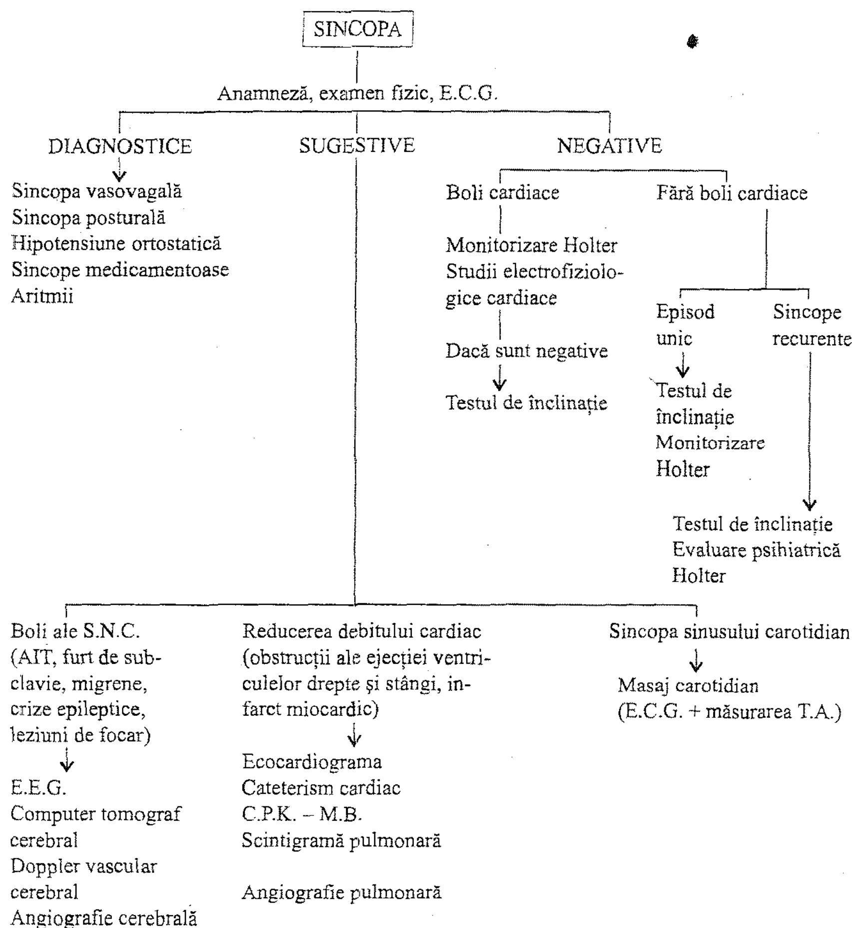


Fig. 1. – Algoritmul diagnosticului sincopei

În situaţiile în care sincopa nu este produsă de cauze uşor identificabile, bolnavii vor fi internaţi în spital, în vederea unor explorări paraclinice specifice.

Debutul sincopei poate oferi informaţii preţioase. Instalarea rapidă în câteva secunde a pierderii de conştienţă sugerează ca posibile hipotensiunea ar

terială, sincopa carotidiană sau o sincopă cardiacă disritmică (bloc AV total, oprire cardiacă, tahicardie sau fibrilație ventriculară). Instalarea progresivă a sincopei, precedată de greață, tulburări cutanate și palpitații, în condițiile unui stres psiho-emoțional, sugerează o sincopă vasovagală. Sincopele observate după efort fizic pot apărea în stenoza aortică valvulară, cardiomiopatii hipertrofice obstructive, la bolnavii vârstnici cu ateroscleroză sistemică prin hipotensiune arterială sau stenoze arteriale intracraniene. Instalarea sincopei după tuse, micțiune, dureri violente orientează spre sincopele reflexe.

Sincopa vaso-depresivă (vasovagală), cel mai obișnuit tip de sincopă, are caracteristic: 1) precipitarea prin stres și emoții intense; 2) apariția în poziție ridicată sau șezândă; 3) terminarea rapidă când subiectul este culcat; 4) absența unor manifestări reziduale. Sincopa se instalează de cele mai multe ori progresiv și este precedată de paloare, căscat, polipnee, disconfort epigastric, greață, transpirație abundentă, întunecarea vederii, instabilitate, midriază și tahicardie. În timpul sincopei bolnavii pot fi bradicardici. Apare frecvent la tineri, după stres sau durere intensă, în condiții de oboseală, aglomerații și în încăperi excesiv încălzite.

Sincopa sinusului carotidian cardioinhibitorie apare la persoane în vârstă cu ateroscleroză, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau modificări patologice locale (cicatrici, adenopatii și tumori interesând sinusul carotidian), fiind precipitată de deplasarea capului, masaj al sinusului carotidian în diverse condiții. În timpul sincopei examenul clinic relevă bradicardie, iar electrocardiografic se constată episoade de bloc sino-atrial sau atrioventricular sau asistolă care depășește 3 s. Diagnosticul poate fi precizat prin masaj superficial și de scurtă durată (20 s) a sinusului carotidian în condițiile înregistrării continui a electrocardiogramei. Această manevră trebuie făcută cu mare prudență deoarece poate determina infarct cerebral. Electrocardiograma continuă ambulatorie (Holter) este deosebit de utilă. Studiile de electrofiziologie intracardiacă evidențiază funcționalitatea normală a nodului sinusal și atrioventricular. Uneori sincopa este însoțită de scăderea importantă a presiunii arteriale, adeseori sub 50 mmHg. *Sincopa posturală* apare la trecerea în ortostatism sau după ortostatism prelungit, la vârstnici, în cursul sarcinei sau la bolnavi cu polineuropatii, boală varicoasă a membrelor inferioare sau în cursul unor tratamente cu substanțe cu acțiune hipotensivă ortostatică, în special când se asociază deshidratarea sau hipovolemia. Asocierea sincopei și hipotensiunii ortostatice cu impotență sexuală, anhidroză, anomalii pupilare și variate modificări neurologice (sindrom extrapiramidal, sindrom cerebelos ș.a.) sugerează existența *insuficienței autonome primare* (sindromul Shy-Drager). La trecerea în ortostatism examenul clinic relevă scăderi importante ale TA, tahicardie și pot apărea extrasistole ventriculare și modificări electrocardiografice (unde T negative în derivațiile V_1–V_6) care dispar în clinostatism.

Sincopele cardiace se instalează rapid fără semne premonitorii, în condiții de repaus (sincopele disritmice) sau după efort (sincopele obstructive). Apariția lor la persoane în vârstă sugerează blocul atrioventricular total. După 5–10 s de la oprirea cordului bolnavii devin inconștienți. Examenul aparatului cardiovascular va evidenția ritmuri cardiace regulate sau neregulate, cu frecvențe lente sau rapide, cardiomegalie, sufluri cardiace sau arteriale (carotide, subclavie etc.). Dacă asistolia persistă 15–20 s, bolnavii prezintă cianoză, distensie venoasă, incontinență sfincteriană, midriază și absența pulsului și a TA. Exa-

menul neurologic evidențiază hipotonie musculară, uneori convulsii și prezența semnului Babinski bilateral (crize Adams-Stockes-Morgan). Adeseori sincopele sunt tranzitorii și cauza lor este greu de precizat, obligând la efectuarea unor multiple investigații cardiologice (ECG, ecocardiogramă, test de efort, studii electrofiziologice intracardiace, electrocardiograma hisiană, teste de provocare a unor aritmii etc.). La bolnavii coronarieni aceste studii permit diagnosticul sincopei la 60–90% din cazuri, în timp ce la cei fără boli organice numai la 20% din cazuri.

Diagnosticul diferențial. Sincopa poate fi confundată și trebuie diferențiată de pierderile de conștiență din epilepsie, hipoglicemie, bolile vasculocerebrale, crizele isterice, atacurile de cădere („drop atacks"), hiperventilație și hemoragii acute (ex.: hemoragii digestive superioare, sarcină ectopică ruptă) (tabelul IV).

TABELUL IV

Alte cauze de slăbiciune și tulburări ale conștienței

A. *Epilepsia*
B. *Tulburări sanguine*
 1. Hipoxia
 2. Anemia
 3. Scăderea concentrației bioxidului de carbon dată de hiperventilație (slăbiciune, rareori sincopă).
 4. Hipoglicemia (slăbiciune, leșin, rar sincopă).
C. *Cerebrală*
 1. Tulburări cerebro-vasculare (atac ischemic cerebral tranzitoriu).
 Insuficiență circulatorie extracraniană (vertebro-bazilară, carotidiană).
 Spasm arteriolar difuz (encefalopatia hipertensivă).
 2. Tulburări emoționale, atacuri de anxietate, crizele isterice.

Crizele epileptice au comun cu sincopa debutul brusc al pierderilor de conștiență. Crizele epileptice se deosebesc de sincope prin faptul că sunt precedate în mod obișnuit de aură (stări confuzionale, halucinații, iluzii, senzație de „déja vu") cu durată de câteva secunde și urmată de pierderea conștienței și cădere, și adeseori mișcări convulsive, clonice, deplasarea ochilor, incontinență sfincteriană. Această stare, care se menține câteva minute, este urmată de un status post critic în care bolnavii sunt confuzi, somnolenți și au amnezia crizei. În crizele de „petit mal" pierderile conștienței și tulburările motorii apar brusc, sunt minime și de scurtă durată (5–10 s) și existența și natura lor pot fi ignorate. Bolnavii au modificări de comportament, mișcări ale globului ocular și câteva grimase faciale. Crizele akinetice sau atonice, care apar mai ales la copii, când sunt însoțite de pierderea stărilor de conștiență, pot fi confundate cu sincopele. Examenul electroencefalografic este util pentru diagnosticul epilepsiei, dar nu elimină boala când este negativ. *Crizele isterice* sunt frecvent observate la fete tinere cu stări emoționale, dar fără motive exterioare de anxietate. Crizele apar pe neașteptate, aproape întotdeauna în prezența altor persoane. De cele mai multe ori bolnavele cad grațios sau cu un aspect dramatic fără să apară leziuni traumatice. În timpul crizei bolnavele au poziții bizare, sunt imobile și opun rezistență la mișcarea membrelor inferioare și la deschiderea pleoapelor. Tegumentele sunt uscate și colorate. TA și pulsul sunt normale. Crizele isterice au o durată de câteva minute sau câteva ore, timp în care

există variații ale răspunsului la diverși stimuli. *Atacurile de cădere (drop atacks)* constau în căderi bruște fără pierderea aparentă a conștienței care se observă în special la oamenii în vârstă. Bolnavii se ridică imediat și au adeseori echimoze („vânătăi“) la nivelul genunchilor. Natura acestui fenomen nu este bine precizată, deși unii consideră că drop atacks sunt determinate de o insuficiență arterială vertebro-bazilară tranzitorie cu ischemie a formațiunii reticulate care reglează tonusul postural.

Bolile oclusive cerebro-vasculare determină de obicei pierderi episodice de conștiență care se confundă rareori cu sincope. Acestea se mențin ore, zile sau săptămâni și sunt însoțite de semne de deficit neurologic de focar. *Hemoragia subarahnoidiană* poate produce pierderi tranzitorii de conștiență, dar debutul este zgomotos cu cefalee intensă, obnubilare și apariția în câteva ore a unor modificări neurologice și rigiditatea cefei. *Hipoglicemia* produce rareori pierderi bruște și tranzitorii ale conștienței. Ea se manifestă prin confuzie, tulburări de comportament, senzație de foame, salivație, transpirații, tahicardie și nervozitate. În hipoglicemiile reacționale în final apare pierderea de conștiență care poate evolua până la comă. Hipoglicemiile reactive sunt observate la 2–5 ore de la ultima masă, iar cele din insulinom pot fi produse prin foame prelungită. Diagnosticul se face prin evidențierea scăderii importante a glicemiei, survenită uneori după administrarea medicației antidiabetice. *Hiperventilația,* deși determină rareori pierderi ale conștienței, poate să se însoțească de stări presincopale, anxietate, palpitații, opresiune precordială, disconfort epigastric, parestezii ale extremităților distale și periorale. Diagnosticul se face ușor prin reproducerea fenomenelor clinice prin hiperventilație voluntară timp de 3–5 min. *Stările de anxietate,* care în mod obișnuit se însoțesc de amețeli și senzație de leșin, pot produce hiperventilație și pierderea conștienței. Bolnavii nu au modificări ale TA și pulsului, și nu au tulburări de ritm. Fenomenele clinice nu dispar la trecerea în clinostatism.

Prognosticul este condiționat de cauza sincopelor. Sincopele cardiace au un prognostic relativ sever, 18–33% din bolnavi decedând anual; moartea subită apare la 24% dintre bolnavi, în primul an de la diagnosticul de sincopă cardiacă. La bolnavii cu sincope de cauze necardiace mortalitatea este mult mai mică (0–12%).

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt: 1) restabilirea rapidă a FSC și asistarea bolnavului în cursul sincopei; 2) prevenirea repetării sincopelor și 3) tratamentul bolilor cauzale. În toate tipurile de sincopă bolnavii vor fi rapid culcați și se vor ridica membrele inferioare. Dacă starea de inconștiență persistă, se va asigura permeabilitatea căilor respiratorii (deplasarea laterală a capului, „pipa“ orofaringiană și aspirația orofaringiană). Apa rece aplicată pe față sau pe regiunea cefei are uneori efecte favorabile.

Prevenirea sincopelor se va face diferențiat în raport cu cauzele acestora. Bolnavii care fac *sincope vaso-vagale* vor evita condițiile stresante, pauzele mari între mese, oboseala, durerile intense, aglomerațiile, încăperile închise supraîncălzite și suprapopulate. Pentru *prevenirea sincopelor posturale* bolnavii vor fi instruiți să se ridice treptat din pat, după ce au făcut câteva secunde mișcări cu membrele inferioare, urmând să înceapă deplasarea numai după ce au stat 1–2 min, inițial în poziție șezândă și ulterior în poziție ortostatică.

Folosirea unor ciorapi sau a unor benzi elastice aplicate în clinostatism și cu membrele inferioare ridicate este adeseori utilă la cei cu insuficiență venoasă. Administrarea unor substanțe simpaticomimetice cu acțiune preponderentă asupra tonusului venelor de capacitanță (ex. clorhidrat de etilefrină – Thomasin 0,01–0,02 g/zi) este eficace în tratarea sindromului ortostatic, la copii, tineri și vârstnici, după unele boli infecțioase sau după folosirea unor medicamente cu acțiune hipotensivă ortostatică. Expandarea volumului circulant prin creșterea aportului de sare și administrarea unor derivați cortizonici (predison, fludrocortizon) poate fi utilă în hipotensiunile arteriale cronice care nu răspund la terapia obișnuită. Pentru *prevenirea sincopelor carotidiene* bolnavii vor evita mișcările bruște de lateralitate ale capului și se vor rade în poziție șezândă. Administrarea unor preparate vagolitice (Lizadon, Foladon, Bergonal) sau simpaticomimetice pot avea efecte favorabile. Tratamentul cu substanțe vasodilatatoare (Dusodril, Pentoxifilin, Xantinolnicotinat) și antiaterosclerotice pe perioade lungi poate duce la dispariția sincopelor. Iradierea sau denervarea chirurgicală sunt numai rareori necesare și numai în situații deosebite. La bolnavii în vârstă cu sincope repetate se pot implanta stimulatoare cardiace, în formele cardioinhibitorii unicameral (ventricular), iar în cele mixte, vaso și cardiodepresive, bicamerale.

Prevenirea sincopelor cardiace implică tratarea cauzelor specifice, disritmice sau obstructive (vezi capitolele respective). Sincopele obstructive vor fi prevenite prin evitarea eforturilor fizice și a aritmiilor. În cardiomiopatia hipertrofică obstructivă se vor administra propranolol (80–300 mg), verapamil (240–320 mg/zi) sau amiodaronă (cordaron 400 mg/zi, 5 zile pe săptămână). Sincopele care apar în bolile congenitale de cord, valvulopatii, mixom și tromboză atrială, colmatarea protezelor valvulare vor fi prevenite eficient numai prin tratamentul chirurgical al acestor boli. În boala nodului sinusal și blocul A–V de gradul III implantarea unui stimulator cardiac (pace-maker) este metoda cea mai eficientă de tratament. În disfuncțiile nodului sinusal se pot administra teofilin-etilen-diamină (eufilin, miofilin) în doze de 300–600 mg/zi, bronhodilatin (1–3 tb/zi), salbutamol sau orciprenalină (Astmopent) și substanțe parasimpaticolitice (Lizadon, Bergonal, Foladon). Sincopele aritmice produse de tahiaritmii repetitive care apar în sindromul W.P.W., anevrisme ale ventriculului stâng sau TVP repetitive, în care medicația antiaritmică judicios administrată nu este eficientă, pot fi prevenite prin tratamentul chirurgical sau crioterapie.

Pentru prevenirea și tratarea sincopelor produse de tahiaritmii ventriculare (fibrilații și tahicardii) repetitive, oprirea cardiacă și sindromul Q–T alungit simptomatic, actualmente, se recomandă implantarea unui cardioverter – defibrilator automat permanent (CDA). CDA sunt alimentate cu baterii de litium și sunt capabile să producă 200–300 de descărcări în 3–4 ani în raport cu frecvența utilizării lui. Aparatele inițiale erau capabile să realizeze numai defibrilarea automată, nefiind necesară sincronizarea șocului. Actualmente sunt în curs de realizare aparate mai complexe care pot face stimulare, conversie sincronizată și defibrilare. Energia descărcată este programată la 0,1–40 jouli. Analiza continuă a ritmului cardiac, a aritmiilor și a lungimii ciclurilor R–R permite declanșarea automată a stimulilor electrici. În cazul în care primul șoc este ineficient, alte 3–6 șocuri adiționale pot fi declanșate.

Studiile inițiale au evidențiat că CDI măresc supraviețuirea (cu 80% după 4 ani) și reduc incidența morții subite (de la 20% la 5%), dar costul aparaturii este încă foarte ridicat.

CAPITOLUL III

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Prof. dr. I. I. BRUCKNER

I. DEFINIȚIE – TERMINOLOGIE

Termenul de insuficiență cardiacă (IC) folosit prima oară de Vacquez (1913), suscită și astăzi probleme de definire și încadrare.

IC este un diagnostic funcțional care se referă la îndeplinirea în sistemul circulator a funcției de pompă de către inimă. Aceasta face ca definirea IC să fie făcută în termenii unei funcții alterate, adică să fie o definire fiziopatologică.

Clasic IC este definită ca un sindrom clinic (sau stare patologică) datorat incapacității inimii de a asigura debitul circulator necesar activității metabolice tisulare sau necesar acoperirii nevoilor de O_2 ale țesuturilor.

În ultimii ani diferiți autori, respectând definiția generală clasică, adaugă unele precizări. Astfel Bounhoure (1988) precizează „în condițiile unei întoarceri venoase corecte"; Braunwald adaugă „...sau face acest lucru (asigurarea debitului) cu prețul unor presiuni diastolice excesive"; sau Gherasim în Tratatul de Medicină internă specifică faptul că inima nu este capabilă „să preia și/sau să trimită cantitatea de sânge necesară...". Aceste precizări atrag atenția asupra posibilității menținerii unui debit corespunzător în condițiile unei alterări simptomatice a umplerii ventriculare.

În concluzie se poate accepta ca definiție a insuficienței cardiace următoarea formulare: insuficiența cardiacă este sindromul clinic determinat de incapacitatea inimii de a asigura debitul circulator necesar acoperirii necesităților metabolice ale organismului sau asigurarea acestui debit cu prețul unei creșteri simptomatice a presiunilor de umplere a cordului.

Această definiție fiziopatologică poate fi transformată în una clinică, utilă practic, prin precizarea caracterelor sindromului clinic. Astfel, insuficiența cardiacă este sindromul clinic caracterizat prin semne de stază (pulmonară sau/și sistemică) și debit cardiac scăzut, apărut în cele mai multe cazuri în evoluția unei boli cardiace.

În rezumat, IC este disfuncția cardiacă simptomatică fie prin manifestări de debit cardiac scăzut sau inadecvat, fie prin manifestări de stază pulmonară sau sistemică.

Atât definiția clasică cât și adaosurile moderne sau varianta clinică necesită unele comentarii. În primul rând IC este definită ca *un sindrom clinic* (sau stare patologică), ceea ce presupune existența obligatorie a unei simptomatologii și face incorecte noțiuni ca insuficiența cardiacă sub- sau preclinică sau compensată. În fața unei sarcini cardiace crescute sau a unui deficit de contractilitate sunt puse în funcție mecanisme de compensare care asigură echilibrul hemodinamic, depășirea acestor mecanisme ducând la apariția IC. Astfel, o leziune cardiacă poate fi compensată, dar insuficiența cardiacă nu. Apariția acesteia este echivalentă cu decompensarea hemodinamică a leziunii. În cazul unei suferințe a miocardului, primitivă sau secundară unei alte afectări cardiace, dacă funcțiile proprii mușchiului (fie contractilitatea, fie relaxarea, fie amândouă) sunt afectate, se poate vorbi despre o insuficiență (sau disfuncție) miocardică (ori ventriculară), aceasta la rândul ei poate fi compensată sau nu. În ultimul caz a apărut IC. Deci demonstrarea numai a unui defect de contractilitate sau relaxare nu înseamnă IC atâta timp cât pompa cardiacă poate să-și îndeplinească funcția. Fără îndoială mijloacele moderne de explorare pot identifica existența acestor defecte și se poate folosi termenul de disfuncție miocardică latentă, dar nu cel de IC latentă.

În al doilea rând definiția cuprinde un evident element relativ, și anume: „asigurarea unui debit care să corespundă nevoilor periferiei". Aceasta presupune posibilitatea existenței unei insuficiențe cardiace cu cord sănătos ale cărui posibilități sunt depășite de o creștere anormală a nevoilor periferice, situație clinic întâlnită în insuficiențele cu debit cardiac crescut, ca de exemplu fistula arteriovenoasă sau hipertiroidia. *Insuficiența cardiacă este deci un diagnostic strict clinic și funcțional,* expresie a alterării unui raport cerere/ofertă în care ambii termeni sunt egal de importanți.

În al treilea rând definițiile moderne, indiferent de termeni, aduc în atenție *componenta diastolică,* de umplere a cordului, de preluare a întoarcerii venoase. Există situații în care cordul poate asigura un debit corect, dar cu prețul unei presiuni diastolice ridicate, mecanism compensator, expresie a alterării funcției de relaxare. Depășirea acestui mecanism, adică apariția de simptome secundar funcționării lui, se încadrează în definirea insuficienței cardiace.

În discutarea IC se folosesc numeroși termeni care necesită precizări pentru a nu genera confuzii:

– **insuficiența cardiacă dreaptă, stângă** sau **globală** se referă la originea simptomelor sau semnelor; în IC dreaptă defectul funcțional aparține cordului drept și deci există stază sistemică (în sistemul cav „în spatele" atriului drept – presiune de umplere crescută); în IC stângă defectul este al cordului stâng cu presiune de umplere crescută și deci presiune atrială stângă crescută și stază pulmonară („în spatele" atriului stâng); insuficiența cardiacă globală comportă presiuni de umplere crescute a ambilor ventriculi și deci stază și sistemică și pulmonară;

– **insuficiența ventriculară** se referă strict la alterarea funcției unui ventricul, respectiv a miocardului (situația clinică cea mai frecventă); există astfel însă și insuficiență cardiacă fără insuficiență ventriculară, exemplul cel mai comun fiind stenoza mitrală în care există o cedare a funcției cordului stâng,

dar prin baraj mecanic şi nu prin insuficienţă ventriculară; deci insuficienţă a cordului, dar nu a ventriculului stâng;

– **insuficienţa congestivă** se referă la manifestările de congestie venoasă secundare creşterii presiunii venoase în IC; autorii anglo-saxoni includ în acest termen şi congestia pulmonară din insuficienţa cardiacă stângă; la noi termenul se foloseşte mai ales în legătură cu congestia sistemică sau coexistenţa stazei pulmonare şi sistemice;

– **insuficienţa refractară** sau **ireductibilă** sunt termeni clinici care se referă la imposibilitatea reducerii simptomatologiei IC sub un tratament dat; ambii termeni sunt evident legaţi de natura şi complexitatea tratamentului aplicat;

– **insuficienţa ante-** şi **retrogradă** sunt termeni fiziopatologici de explicare a apariţiei manifestărilor IC, respectiv scăderea debitului (anterograd) sau creşterea presiunii venoase (retrograd);

– **insuficienţa hipodiastolică** desemnează o IC determinată de un deficit de umplere cardiacă (de exemplu în pericardita constrictivă, în cardiomiopatiile restrictive etc.).

Insuficienţa cardiacă este un proces ce se poate dezvolta *acut* printr-o leziune cardiacă brusc instalată (exemplu infarct sau ruperea unei structuri cardiace) sau poate fi *cronic,* umare a evoluţiei unui proces care afectează progresiv funcţia cardiacă. Mecanismele şi manifestările celor două tipuri de evoluţie în timp ale IC sunt diferite, deşi uneori ele pot coexista, forma acută apărând pe fondul celei cronice.

Insuficienţa cardiacă reprezintă deci iniţierea mai multor fenomene care pot fi simultane sau succesive şi care pot fi sistematizate în:

– insuficienţă circulatorie, cu scăderea perfuziei tisulare;

– manifestări congestive prin creşterea presiunii venoase pulmonare sau/şi sistemice;

– insuficienţa sau cedarea miocardică, respectiv alterarea funcţiei sistolice şi/sau diastolice a miocardului (disfuncţia miocardică sistolică şi/sau diastolică).

II. EPIDEMIOLOGIE

Insuficienţa cardiacă reprezintă modalitatea posibilă de evoluţie finală a oricărei suferinţe care interesează cordul. Dată fiind incidenţa mare în lumea modernă a suferinţelor cardiace rezultă şi frecvenţa mare cu care este întâlnită IC.

În 1985 Killip aprecia că la o mortalitate generală de 10%, între 1 şi 1,8% persoane decedează prin IC, ceea ce înseamnă o pondere de 10–20% între cauzele de deces. Evaluând datele studiului Framingham, Smith calculează o incidenţă medie de 3,7% pe an pentru bărbaţi şi 2,5% pentru femei, menţionând că în funcţie de vârstă incidenţa se dublează pentru fiecare decadă, începând de la 45 la 75 de ani.

Se poate aprecia că insuficienţa cardiacă afectează între 3 şi 5% din populaţia de peste 65 de ani, fiind pentru toate vârstele mai frecventă la bărbaţi.

Urmărind în timp prevalenţa IC în populaţia generală se remarcă o creştere progresivă a ei în ultimele decenii. Aceasta se datoreşte pe de o parte creşterii speranţei de viaţă, adică creşterii ponderii în populaţie a vârstelor înaintate, la

care se întâlnește mai frecvent IC, pe de altă parte tratamentului mai eficient al cardiopatiilor, care pot mai frecvent ajunge în stadiul de IC și, în sfârșit, menținerii mai îndelungate în viață, prin terapeutica modernă, a bolnavilor cu IC.

Un studiu realizat în Danemarca în 1995 pe un grup populațional urban arată o prevalență a insuficienței cardiace de 1,3% în lotul 40–59 ani, 12,1% în cel 60–69 ani și 28,7% în cel peste 70 ani, din acestea insuficiența severă reprezentând respectiv 0,15, 3,8 și 19%.

Evoluția formei acute a IC poate fi reversibilă – cu condiția ca elementul cauzal să fie tranzitor – dar, de regulă, evoluția IC este progresivă în timp către deces. Mortalitatea IC se apreciază între 15 și 35% pe an, în funcție de gravitate și etiologie, dar practic totalitatea autorilor apreciază o supraviețuire mai mică de 50% la 5 ani în insuficiențele severe (gradul NYHA III și IV).

III. ETIOPATOGENIE – CLASIFICARE

Insuficiența cardiacă poate să apară secundar afectării organice sau funcționale a oricărei structuri cardiace, deci prin boli ale miocardului, endocardului (inclusiv structurile valvulare) și pericardului, prin defecte ale integrității anatomice a acestor structuri sau prin suprasolicitări extracardiace ale inimii. În analiza cauzelor care conduc la decompensarea cordului trebuie deosebiți factori primari și factori agravanți sau precipitanți. *Factorii cauzali primari* sunt stările morbide cardiace sau extracardiace care se află la originea apariției defectului de funcție cardiacă, în timp ce *factorii precipitanți* intervin relativ brusc, printr-o acțiune relativ rapidă, în agravarea tulburării funcționale cardiace. Această distincție are în primul rând o valoare clinică și terapeutică: factorii agravanți sunt de regulă reversibili, evidențierea și corectarea lor fiind un obiectiv terapeutic major; factorii cauzali acționând un timp îndelungat, sunt mai greu corectabili sau corecția lor, în momentul constituirii insuficienței cardiace, este mai puțin eficientă.

Orice factor cauzal pentru a putea duce la apariția IC trebuie să fie destul de intens sau să acționeze destul de mult timp pentru a depăși sau epuiza mecanismele de compensare care tind la menținerea echilibrului hemodinamic.

A. FACTORII CAUZALI

Indiferent de multitudinea lor factorii cauzali primari ai insuficienței cardiace (tabelul I) acționează prin trei mecanisme principale:

– suprasolicitarea pompei cardiace, prin rezistență crescută (postsarcina) sau prin volum crescut (presarcina);

– scăderea contractilității și/sau eficienței contracției;

– perturbări ale umplerii cordului (de origine cardiacă)

TABELUL I

Factorii cauzali primari ai insuficienței cardiace

- Factorii de suprasolicitare fizică a cordului
  - suprasolicitări prin rezistență crescută
    - = intracardiacă: exemplu stenoze valvulare
    - = extracardiacă: exemplu creșteri tensionale
  - suprasolicitări prin volum crescut
    - = intracardiac: exemplu insuficiențe valvulare, șunturi intracardiace
    - = extracardiace: exemplu șunturi extracardiace
- Factori de scădere a eficienței contracției
  - scăderea contractilității *globale a miocardului: exemplu cardiomiopatii secundare sau* primitive
  - scăderea masei miocardice: exemplu infarctul miocardic
- Factori ce împiedică umplerea cardiacă
  - scăderea complianței cardiace: exemplu cardiomiopatii restrictive
  - boli pericardice: exemplu pericardita constrictivă sau exsudativă (tamponada cardiacă)
  - obstrucții intracardiace: mixomul atrial
  - scurtarea diastolei: exemplu tahicardii excesive.

a) **Suprasolicitarea fizică a pompei** presupune că, cel puțin în faza inițială, contractilitatea miocardică este normală, dar că sarcina la care este supus cordul, acut sau cronic, depășește posibilitățile sale. Îndepărtarea cauzei duce teoretic la dispariția IC. Această afirmație este valabilă în suprasolicitările acute (de exemplu în embolia pulmonară masivă). În suprasolicitările cronice se dezvoltă în timp mecanisme compensatorii ale căror consecințe sunt numai parțial reversibile și care conduc progresiv la alterarea contractilității – așa-numita insuficiență cardiacă disdinamică, adică insuficiența cardiacă prin disfuncție miocardică secundară suprasolicitării pompei.

Supraîncărcarea cordului apare prin creșterea fie a rezistenței pe care trebuie să o învingă pompa, fie a volumului pe care trebuie să-l pună în circulație. În ambele cazuri defectul poate să rezide în cord sau în afara lui și să fie organic sau funcțional.

Suprasolicitările de rezistență de origine cardiacă organice sunt reprezentate de stenozele căilor de circulație intracardiacă a sângelui, în primul rând a structurilor valvulare (de exemplu stenoza aortică sau pulmonară), iar cele funcționale de obstrucția funcțională a acelorași căi (exemplu cardiomiopatia hipertrofică obstructivă). În toate aceste situații apare un gradient de presiune între cavitatea (sau segmentul de cavitate) prestenotică și cea poststenotică, pompa asigurând circulația cu prețul dezvoltării unei presiuni mult crescute, care să permită depășirea obstacolului.

Suprasolicitarea de rezistență de origine extracardiacă cuprinde creșterile presionare, de orice cauză, dintr-un sector al circulației, respectiv sistemic sau pulmonar. Sunt cuprinse hipertensiunile arteriale sistemice și pulmonare, primitive și secundare. Tot în această categorie se include și hipervâscozitatea sanguină.

Suprasolicitările prin volum presupun că pentru a asigura un debit adecvat necesităților, pompa trebuie să vehiculeze o cantitate mai mare de sânge. *Cauzele cardiace* sunt reprezentate de insuficiențele valvulare, în care un vo-

lum suplimentar de sânge este împins retrograd (de exemplu insuficienţa mitrală, tricuspidiană etc.) şi şunturile intracardiace (de exemplu defectul septal atrial), în care un sector de circulaţie este supraîncărcat cu volumul ce trece prin comunicarea anormală. *Cauzele extracardiace* cuprind toate situaţiile cu hipervolemie eficientă sau întoarcere venoasă crescută (şunturi arteriovenoase, hipertiroidie, boala Paget, anemie etc.).

b) **Scăderea contractilităţii** grupează toate situaţiile de suferinţă a miocardului secundare unor cauze cunoscute (ischemie, inflamaţie, toxice, imune, nutriţionale, metabolice, prin agenţi fizici) sau necunoscute (cardiomiopatii primitive). În această categorie se încadrează şi alterarea contractilităţii secundară unei suprasolicitări mecanice prelungite (disfuncţia disdinamică) care se supraadaugă în producerea insuficienţei cardiace prin suprasolicitare fizică a pompei.

Scăderea eficienţei pompei poate apărea şi în condiţiile unei contractilităţi normale prin scăderea masei miocardice, dissinergii de contracţie, modificări ale geometriei cavităţilor (inclusiv dilatări excesive), tulburări în transmiterea sau formarea stimulului. În aceste situaţii (cu excepţia scăderii masei musculare) apare o pierdere de lucru mecanic prin destinderea unor zone miocardice datorită asincroniei de excitaţie sau contracţie.

Ca exemplu se poate cita insuficienţa cardiacă secundară infarctului miocardic. În această situaţie IC poate apărea acut, ca urmare a reducerii brutale a masei contractile miocardice sau se poate dezvolta în timp, cronic, ca urmare a proceselor de remodelare cardiacă secundare necrozei, cu modificarea geometriei cavităţii. În aceste situaţii defectul primar este de contractilitate, deci există o disfuncţie miocardică sistolică. În aceste condiţii proprietăţile diastolice fiind normale cordul se dilată şi apare secundar acestui proces o scădere a complianţei prin deplasarea spre dreapta pe o curbă normală a relaţiei volum/presiune. Deci în aceste afecţiuni practic există o disfuncţie mixtă sistolică şi diastolică, cea primară fiind cea sistolică.

c) **Perturbările umplerii cordului** duc la scăderi ale debitului şi insuficienţă circulatorie. *Cauzele extracardiace* sunt de regulă acute (hipovolemie, vasodilataţie generalizată, pneumotorax cu supapă etc.) şi generează insuficienţa circulatorie (şoc), dar nu insuficienţa cardiacă. *Cauzele cardiace* de umplere deficitară reprezintă un mecanism particular de geneză a IC, deseori asociat. El apare prin alterări ale miocardului cu scăderea complianţei acestuia (boli infiltrative, fibroză, hipertrofie), ale endocardului (fibroelastoză) sau ale pericardului (revărsat lichidian, fibroză – cu sau fără calcificări). Umplere deficitară poate să apară şi prin tumori intracardiace (inclusiv trombi) sau stenoze ale orificiilor venoase sau atrioventriculare.

Ca exemple în această categorie se pot cita amiloidoza cardiacă, hemocromatoza, hipertrofiile miocardice. Toate aceste afecţiuni duc la scăderea complianţei miocardice cu disfuncţie diastolică, cu funcţie sistolică eventual normală şi insuficienţă cardiacă. Pericardita constrictivă, revărsatul pericardic nu permit expansiunea unui miocard cu proprietăţi normale şi astfel produc IC zisă hipodiastolică. Tumorile cardiace cu obstrucţia orificiilor atrioventriculare (mixom, tromb) sau stenoza mitrală sau tricuspidă produc IC prin umplere dificilă a ventriculilor.

În afara acestor cauze organice deficit de umplere poate să apară şi funcţional în tahiaritmiile severe cu scurtarea diastolei.

d) *Asocierea de mecanisme.* Practica arată că diverşii factori se pot asocia în apariţia IC la acelaşi bolnav. De exemplu, un bolnav cu infarct miocardic, cu reducerea masei miocardice şi disfuncţie sistolică, poate face o tulburare paroxistică de ritm cu scurtarea diastolei şi umplere deficitară; rezultă, astfel, o insuficienţă cardiacă prin mecanisme asociate. La fel, un bolnav cu stenoză mitrală şi insuficienţă cardiacă stângă (dar nu insuficienţă ventriculară stângă) prin afectarea mecanică a umplerii ventriculului stâng face insuficienţă cardiacă dreaptă de tip suprasolicitare ventriculară, secundar creşterii presiunii în circulaţia pulmonară.

B. FACTORII AGRAVANŢI ŞI PRECIPITANŢI

La un bolnav la care acţionează un factor primar cauzal de IC, aceasta poate să apară sau nu în funcţie de intensitatea şi durata de acţiune a factorului respectiv.

Apariţia IC, în caz că nu există, sau agravarea ei dacă există, se află sub influenţa unor factori cu acţiune imediată numiţi factori precipitanţi.

Mecanismul de acţiune al factorilor precipitanţi se suprapune pe cel al factorilor cauzali, unii factori fiind încadraţi în ambele categorii.

TABELUL II

Factorii precipitanţi ai insuficienţei cardiace

A. Factori cardiaci
1. inflamaţie (miocardite, endocardite)
2. toxice şi medicamente inotrop negative
3. ischemie miocardică
4. tulburări de ritm sau conducere
5. leziuni mecanice acute

B. Factori extracardiaci
1. creşteri ale tensiunii arteriale sistemice sau pulmonare
2. creşteri ale volemiei
3. sindroame hiperkinetice (anemie, febră, hipertireoză)
4. necomplianţa bolnavului

Factorii precipitanţi (tabelul II) se caracterizează prin faptul că sunt de regulă reversibili sau corectabili şi se suprapun peste acţiunea factorului primitiv, cauzal al IC. Ei pot fi cardiaci sau necardiaci.

Dintre **factorii precipitanţi cardiaci** fac parte:

– inflamaţiile miocardice (miocardite), care pot duce la decompensarea unei valvulopatii sau a altei leziuni; se încadrează aici miocardita reumatismală, virală etc.;

– endocarditele agravează IC prin remanieri valvulare secundare, miocardita de însoţire, febră, anemie etc.;

– factori toxici miocardici, ca de exemplu alcoolul, care deprimă suplimentar contractilitatea, pe fondul unor leziuni cardiace preexistente;

– factori medicamentoşi inotrop negativi (de exemplu betablocante, blocanţi ai canalelor de calciu, antiaritmice, citostatice) care induc sau agravează iatrogen IC;

– ischemia miocardică, ce deprimă contractilitatea şi poate determina decompensarea unor leziuni preexistente odată cu vârsta;

– tulburările de ritm sau de conducere, care pot afecta funcţia cardiacă prin scurtarea diastolei cu reducerea umplerii (tahicardii), pierderea pompei atriale, dilataţie excesivă (bradicardii), asincronism atrioventricular (blocuri a-v) sau al contracţiei ventriculare (aritmii ventriculare sau blocuri intraventriculare), accentuarea ischemiei sau inducerea acesteia prin creşterea consumului de oxigen miocardic şi reducerea perfuziei coronariene;

– defectele mecanice brusc apărute, ca de exemplu rupturi de valve, cordaje sau miocard.

Factorii precipitanţi extracardiaci sunt fie factori care supraîncarcă cordul, fie care îl pun în condiţii mai dificile de lucru. În această categorie se includ:

– creşterile presionare sistemice sau pulmonare suplimentare, cum sunt accidente embolice pulmonare sau puseuri hipertensive sistemice;

– creşterile volemice în: sarcină, unele boli endocrine, medicaţie ce induce retenţie hidrosalină, perfuzii etc.;

– sindroamele hiperkinetice de orice origine, ca: stări febrile, sindroame anemice cronice sau acute (sângerări, operaţii), hipertiroidie, suprasolicitări psihice etc.;

– nerespectarea prescripţiilor medicale la un bolnav cu insuficienţă cardiacă reprezintă probabil cel mai comun factor întâlnit în practică, dar ultimul care trebuie afirmat, numai după excluderea celorlalţi.

În judecarea apariţiei unei IC acute sau recent instalate, la un bolnav cu o cardiopatie cunoscută compensată sau chiar considerat sănătos, este obligatorie căutarea activă a factorilor precipitanţi a căror corectare poate duce la compensare. De exemplu, o tulburare paroxistică de ritm poate induce insuficienţă cardiacă la un cardiac compensat sau chiar la un sănătos. Corectarea tulburării de ritm restabileşte compensarea cardiacă. Desigur şi factorii precipitanţi se pot asocia. De exemplu o stare febrilă poate fi însoţită de o tulburare de ritm sau o miocardită poate fi la originea unei aritmii; în aceste condiţii evident ambii factori se asociază în precipitarea insuficienţei cardiace. În toate cazurile cu IC este necesară o atentă urmărire şi corectare a tuturor factorilor posibil precipitanţi la un acelaşi bolnav.

IV. FIZIOPATOLOGIA IC

A. DATE FUNDAMENTALE FIZICE

Explorarea funcţiei cardiace şi înţelegerea mecanismelor fiziologice şi patologice ale acestei funcţii presupun cunoaşterea unor noţiuni de fizică, în primul rând de mecanică a fluidelor, dintre care cea mai importantă este legea lui Laplace (fig. 1).

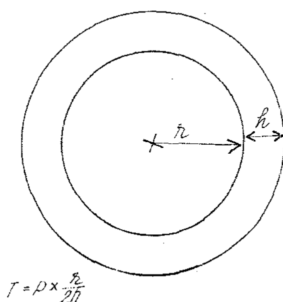


Fig. 1. – Legea lui Laplace.

Aceasta stabileşte relaţia dintre tensiune, presiune şi calităţile cavităţii care conţine fluidul – respectiv raza şi grosimea peretelui acesteia. Expresia matematică a acestei relaţii este:

$$T = P \times r/2\ h$$

în care:

– P este presiunea lichidului din cavitate care reprezintă forţa aplicată pe unitatea de suprafaţă (P = F/S) şi se măsoară în dyne/cm^2 sau torr sau cm de Hg sau de apă;

– T este tensiunea parietală care reprezintă forţa aplicată de-a lungul unei linii, pe unitatea de lungime (T = F/1) şi se măsoară în dyne/cm;

– r este raza cavităţii şi h grosimea peretelui acesteia.

Deci, pentru menţinerea unei presiuni date tensiunea parietală va creşte proporţional cu raza cavităţii şi invers proporţional cu grosimea peretelui. Aplicând aceste considerente cavităţii ventriculare rezultă că pentru menţinerea unei presiuni date în sistemul circulator ventriculul dilatat va fi supus unei tensiuni parietale crescute. Acesta este determinantul principal al unui consum de O_2 miocardic crescut. Pe de altă parte se poate obţine reducerea tensiunii parietale prin creşterea grosimii peretelui. Jocul acestor forţe determină echilibrul care se stabileşte între dilataţia şi hipertrofia miocardică.

B. PRINCIPIILE FIZIOLOGICE DE REGLARE A ACTIVITĂŢII CARDIACE

Pentru a putea corect înţelege mecanismele implicate în apariţia insuficienţei cardiace este necesară precizarea determinanţilor funcţiei cardiace normale. **Debitul cardiac,** ca expresie a funcţiei pompei cardiace, este determinat de interrelaţia între 4 parametrii fiziologici: frecvenţa cardiacă, presarcina, postsarcina şi contractilitatea (fig. 2). Aceştia, la rândul lor, se află sub controlul unor factori fiziologici nervoşi şi umorali care asigură menţinerea unui debit adecvat necesităţilor periferice, deci o funcţie cardiacă normală. Cei patru parametri fiziologici determinanţi şi factorii lor de control sunt toţi implicaţi în menţinerea debitului şi în condiţii patologice, în care asigură păstrarea unei funcţii globale eficiente, adică compensarea.

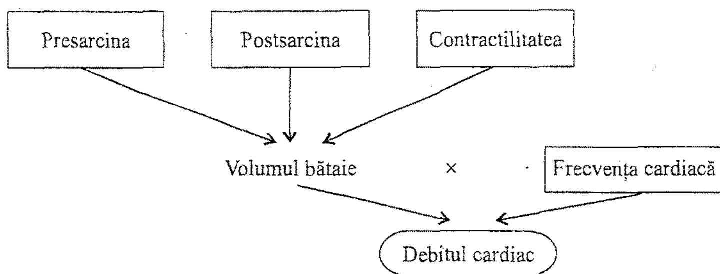


Fig. 2. – Determinanții fiziologici ai debitului cardiac.

Insuficiența cardiacă apare atunci când eficiența factorilor de reglare fiziologică este depășită, în condițiile existenței unei boli cardiace (factor determinant), asociată sau nu unui factor precipitant. IC este expresia sumei scăderii eficienței parametrilor fiziologici determinanți ai debitului cardiac, respectiv scăderea debitului, care are drept efecte activarea intensă a unor mecanisme compensatorii, respectiv vasoconstricție, creșterea presiunii venoase (de umplere ventriculară), retenție hidrosodată.

Frecvența cardiacă reprezintă modul cel mai rapid de creștere a debitului cardiac. Ea este utilizată de subiectul normal, mai ales cel neantrenat, dar și în condiții patologice. Eficiența acestei modalități de creștere sau menținere a debitului este însă limitată și frecvența cardiacă crescută antrenează o creștere importantă a consumului de oxigen miocardic.

În cazul cordului cu proprietăți diastolice normale (acestea sunt relaxarea – proces activ și consumator de O_2 – care se desfășoară în prima parte a diastolei și complianța – proprietate viscoelastică a miocardului – evidentă în restul diastolei), umplerea diastolică se face în cea mai mare parte în protodiastolă și în mai mică măsură în telediastolă, în timpul sistolei atriale. Între ele există o perioadă de durată variabilă mezodiastolică de umplere redusă, cu viteza mică, numită diastază. Pe seama diastazei se reduce durata diastolei în tahicardie și astfel în anumite limite tahicardizarea nu afectează volumul diastolic și deci permite creșterea eficientă a debitului. Această limită se reduce în afecțiunile cardiace, mai ales în cele care se caracterizează prin dificultăți de umplere, fie mecanice, fie prin scăderea complianței, în care ponderea umplerii mezodiastolice crește și în care scurtarea diastolei duce la umplere deficitară. La rândul său ritmul cardiac este sub control nervos, componenta principală fiind cea simpatică. Aceasta face ca tahicardia să fie un răspuns foarte rapid de creștere a debitului, atât în condiții fiziologice (de exemplu efort), cât și patologice (insuficiență cardiacă acută).

Presarcina reprezintă încărcarea ventriculară de la care pornește efortul sistolic. Ea este exprimată prin tensiunea parietală telediastolică și determină lungimea sarcomerului înainte de contracție. Lungimea optimă a sarcomerului este de 2,3 μm și în principiu nu este depășită. Pe mușchiul izolat creșterea presarcinii (respectiv alungirea precontractilă a fibrei) duce la creșterea forței de contracție până la atingerea unui maxim determinat de alungirea optimă. Orice încărcare suplimentară scade forța de contracție. Se realizează astfel un

mecanism de reglare heterometrică, adică prin modificarea lungimii fibrei, a forței de contracție. Acest mecanism este cunoscut sub numele de mecanism Frank-Starling.

Pe cordul *in situ* presarcina este determinată de volumul telediastolic, aflat el însuși sub controlul presiunii telediastolice și al complianței ventriculare. Complianța este o proprietate a miocardului, dar presiunea telediastolică depinde și de volumul sanguin circulant și de întoarcerea venoasă, respectiv de tonusul venos. Volumul sanguin circulant se află în primul rând sub control umoral, mecanismele principale în determinarea sa fiind: sistemul renină-angiotensină-aldosteron (sistemul R.A.A.), vasopresina și factorul natriuretic. Tonusul venos se află în primul rând sub control simpatic. Deci în determinarea presarcinii intervin: proprietățile diastolice ventriculare (complianța), volumul sanguin și tonusul venos. Scăderea complianței, creșterea volumului sanguin și creșterea tonusului venos cresc presarcina și prin reglare heterometrică, mecanism Frank-Starling, cresc forța de contracție și deci debitul cardiac.

Postsarcina reprezintă rezistența pe care trebuie să o învingă forța ventriculară în timpul sistolei și se măsoară prin tensiunea parietală sistolică dezvoltată de contracția ventriculară. Ea variază în timpul sistolei conform legii lui Laplace odată cu variația dimensiunilor ventriculare. Postsarcina este determinată de impedanța aortică, volumul și viscozitatea sanguină și factorii parietali ventriculari (grosime etc.). Impedanța aortică depinde de complianța (distensibilitatea) vaselor mari și de rezistența arteriolară. Toți acești parametri (rezistența arteriolară, volumul sanguin, complianța vaselor, viscozitate) se află sub control umoral (sistemul R.A.A., vasopresina, h. natriuretic etc.) și pentru rezistența arteriolară sub control vegetativ (simpatic). Scăderea postsarcinii ușurează ejecția ventriculară, scade consumul de oxigen miocardic și, dacă ceilalți factori rămân constanți, crește performanța cardiacă. Creșterea postsarcinii crește consumul de O_2 miocardic și poate scădea performanța cardiacă.

Contractilitatea este calitatea proprie a fibrei musculare de a genera presiune. Ea se poate măsura (experimental) prin viteza de scurtare la sarcină nulă. Variația contractilității realizează reglarea homeometrică (adică independent de lungimea fibrei) a forței de contracție. Contractilitatea se află sub influența tonusului simpatic, a substanțelor inotrope, a calciului intracelular.

Din prezentarea determinanților debitului, deci a performanței cardiace, rezultă că aceasta se află prin influențe multiple sub control nervos vegetativ (simpatic) și sub control umoral (în primul rând al sistemelor R.A.A., vasopresinei și hormonului natriuretic).

Activitatea cardiacă este un fenomen ciclic care poate fi reprezentat sub forma unei *curbe de relație presiune-volum* (fig. 3). Această curbă definește cele 4 faze ale ciclului cardiac, respectiv: umplerea ventriculară, contracția izovolumică, ejecția și relaxarea izovolumică.

Umplerea ventriculară se caracterizează printr-o creștere a volumului cu minimă ridicare a presiunii intraventriculare după o curbă exponențială, adică în care presiunea crește mai ales la volumele mai mari. Din punct de vedere temporar umplerea nu este un proces unitar, ea este cea mai mare inițial, faza de umplere rapidă, urmată de o perioadă de umplere foarte lentă, diastazis, și încheiată de o nouă umplere importantă prin sistola atrială. Presiunea tele-

diastolică variază între 5 şi 10 mmHg, iar volumul telediastolic este de 75–80 ml, depinzând de volumul telesistolic rezidual, umplerea venoasă, complianţa ventriculară şi durata diastolei.

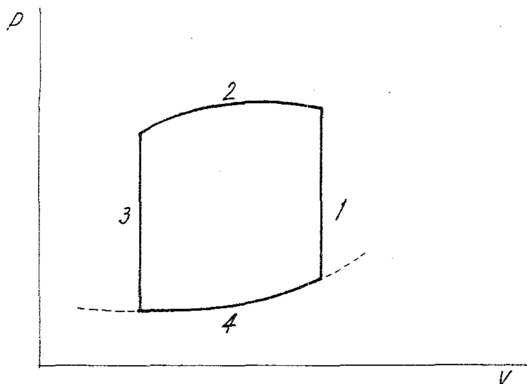


Fig. 3. – Relaţia presiune (P)/volum (V) în ciclul cardiac.
1 – sistola izovolumică
2 – ejecţia
3 – diastola izovolumică
4 – umplerea diastolică

Contracţia izovolumică reprezintă creşterea presiunii intraventriculare fără variaţie a volumului şi este prima fază a sistolei. Ea se plasează între închiderea valvelor atrioventriculare şi deschiderea sigmoidelor, timp în care ventriculul este o cavitate închisă.

Ejecţia se caracterizează prin reducerea progresivă a volumului ventricular prin expulzia volumului sistolic şi este delimitată de deschiderea şi închiderea valvelor sigmoide. Volumul expulziei sistolice este de 40–55 ml/m^2, la sfârşitul sistolei rămânând în ventricul un volum telesistolic de 25–30 ml/m^2. În timpul ejecţiei presiunea variază relativ puţin, crescând în prima parte şi scăzând către sfârşitul ejecţiei.

Relaxarea izovolumică comportă o scădere rapidă a presiunii până sub nivelul celei atriale, în acest timp ventriculul fiind tot o cavitate închisă; ea este urmată de deschiderea valvelor atrioventriculare şi începutul umplerii. Relaxarea izovolumică este un proces activ, consumator de O_2, caracterizat celular prin trecerea activă a Ca^{2+} din citosol în reticulul endoplasmic, ceea ce permite decuplarea actinomiozinei cu alungirea sarcomerelor. Această fază activă a relaxării a dus la modificarea raportului clasic între sistolă şi diastolă (fig. 4).

Din punct de vedere clinic delimitarea între sistolă şi diastolă este clară. Ea se referă numai la activitatea ventriculară (cea atrială fiind plasată în telediastolă) şi se delimitează între zgomotele I şi II, respectiv închiderea valvelor atrioventriculare şi sigmoide. Considerând relaxarea izovolumică proces activ, Wiggers o include în sistola fiziologică. Pornind de la faptul că şi în faza de umplere ventriculară rapidă există o componentă activă, în directă legătură cu contracţia şi relaxarea activă, Brutsaert o cuprinde şi pe ea în sistola fiziologică, ca fenomen activ consumator de O_2.

Factorii fiziologici anterior prezentaţi se refereau în primul rând la calităţile sistolice ale miocardului, dar prin presarcină se referă şi la cele diastolice ventriculare.

Diastola clinică este în prima ei parte un proces activ, consumator de O_2 şi deci dependent de irigaţie, şi în a doua parte un proces pasiv, dependent

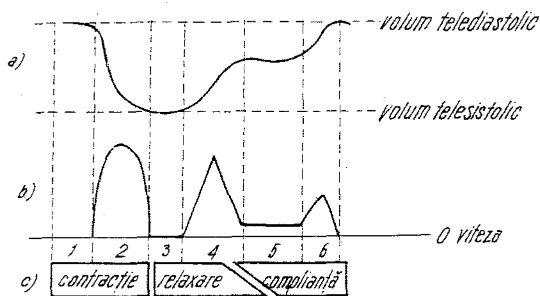


Fig. 4. – Variația în timp a volumului ventricular și vitezei de circulație intracardiacă în timpul ciclului cardiac.
a) variație volum; b) viteza; c) proprietatea ventriculară implicată (contracție – relaxare – complianță)
1 – sistola izovolumică
2 – ejecția
3 – diastola izovolumică
4 – umplerea rapidă protodiastolică
5 – diastazis
6 – umplerea telediastolică

numai de calitățile viscoelastice ale miocardului. Acestea sunt exprimate de *complianța miocardică* care este influențată de:

– efectul erectil coronarian; acesta semnifică creșterea complianței prin efectul mecanic al umplerii coronariene care duce la îndreptarea vaselor epicardice, prin umplerea lor brutală în diastolă, cu tracționarea înafară a miocardului; umplerea incompletă sau lentă a coronarelor anulează acest efect;

– ischemia acută, care crește rigiditatea miocardică (scade complianța) prin perturbarea relaxării active, consumatoare de O_2; același efect îl are și hipoxia neischemică;

– hipertrofia miocardică, care crește rigiditatea prin îngroșarea miocardului;

– fibroza, care și ea, evident, crește rigiditatea miocardică;

– dilatația ventriculară, care scade rigiditatea prin deplasarea spre dreapta pe curba de relație exponențială presiune volum (adică destinderea unui ventricul dilatat presupune o presiune mai mare).

În concluzie, debitul cardiac normal și adecvat necesităților periferice este menținut prin interacțiunea unor factori care influențează frecvența cardiacă și volumul ejecției ventriculare. Acesta din urmă depinde de gradul umplerii ventriculare, de rezistența la ejecție și de forța de contracție. Umplerea ventriculară depinde de proprietățile diastolice ale miocardului și presiunea de umplere. Forța de contracție depinde de gradul umplerii (reglare heterometrică Frank-Starling) și contractilitatea proprie miocardică. Rezistența la ejecție depinde de starea sistemului vascular și proprietățile fluidului circulant. Menținerea debitului cardiac adecvat necesităților organismului este în anumite limite posibilă, chiar dacă unul din mecanisme nu funcționează perfect prin solicitarea celorlalte.

Factorii fiziologici de reglare a debitului cardiac își au expresia în parametrii fiziologici a căror cunoaștere este importantă în aprecierea existenței insuficienței cardiace. Principalii parametri fiziologici și valorile lor normale sunt:

– frecvența cardiacă; între 60 și 100 bătăi/min;
– debitul cardiac: între 2,6 și 4,2 litri/min/m^2;
– fracția de ejecție: peste 50%;
– presiunea telediastolică atrială dr.: 0–8 mmHg;
– presiunea telediastolică atrială stg.: 3–12 mmHg.

C. MECANISMELE DE COMPENSARE ALE DEFICITULUI FUNCȚIONAL CARDIAC (fiziopatologia insuficienței cardiace)

În apariția insuficienței cardiace ca sindrom clinic participă atât scăderea relativă a debitului cardiac cât și modificările produse de mecanismele compensatorii activate pentru corectarea deficitului de debit și care sunt depășite. Înțelegerea acestor mecanisme permite atât înțelegerea clinicii insuficienței cardiace cât și un abord logic terapeutic, deoarece tratamentul vizează în mare măsură corectarea mecanismelor compensatorii excesive, devenite ele însele cauza de perpetuare și agravare a suferinței bolnavului.

Mecanismele compensatorii nu sunt decât modificările fiziologice ale parametrilor determinanți ai debitului cardiac prezentați anterior și care vizează menținerea acestuia. Între aceste mecanisme este prezentată clasic și activarea neuroendocrină. Considerăm că este mai corect ca ea să fie prezentată separat deoarece nu este un simplu mecanism de compensare, ci modul de integrare a mai multor mecanisme în economia organismului. De altfel, acest punct de vedere justifică și modul de înțelegere modern al insuficienței cardiace nu exclusiv ca o perturbare hemodinamică, ci și ca o importantă perturbare neuroendocrină.

În funcție de momentul instalării *mecanismele de compensare* pot fi considerate: *imediate* (acute sau rapide) și *progresive* (cronice sau lente), iar în funcție de locul de acțiune ca: *centrale* (cardiace) și *periferice* (tabelul III). Împărțirea în funcție de momentul și modul instalării este importantă conceptual deoarece experimental sunt investigate mai ales mecanismele imediate (modelele experimentale de insuficiență cardiacă fiind mai ales acute), iar în clinică sunt dominante mecanismele lente. Din acest motiv datele experimentale nu pot fi aplicate imediat și necritic în clinică.

TABELUL III

Mecanismele de compensare a scăderii debitului cardiac

A. Mecanisme imediate (rapide)
  1. Centrale
    – tahicardia
    – dilatația
  2. Periferice
    – redistribuția debitului cardiac
    – creșterea desaturării hemoglobinei
    – metabolismul anaerob
B. Mecanisme tardive (lente)
  1. Centrale
    – hipertrofia
  2. Periferice
    – retenția hidrosalină

Mecanismele centrale sunt: imediate – tahicardia și dilatația (mecanism Frank-Starling) și lent – hipertrofia; cele periferice imediate: redistribuția debitului cardiac, creșterea desaturării hemoglobinei și utilizarea metabolismului anaerob, iar cel lent: retenția hidrosalină. Creșterea desaturării hemoglobinei și utilizarea metabolismului anaerob sunt mecanisme declanșate de un aport de

oxigen insuficient, fiind mecanisme adaptative la deficitul de debit instalat, în timp ce celelalte mecanisme citate reprezintă modalități de restabilire a debitului (de regulă depășite în insuficiența cardiacă), deci mecanisme compensatorii adevărate.

1. **Tahicardia.** Tahicardia, cel mai rapid mod central de compensare a scăderii volumului bătaie cardiac, este puțin eficientă în insuficiența cardiacă. Tahicardia este un mijloc de compensare neeconomic deoarece antrenează o creștere importantă a consumului de O_2 și, prin scurtarea diastolei, are un randament limitat, mai ales în condițiile unei complianțe scăzute, respectiv ale unei umpleri diastolice mai lente.

Apariția tahicardiei este determinată de mai mulți factori. Ea reprezintă în primul rând expresia activării simpatice din insuficiența cardiacă; pe de altă parte ea apare reflex secundar distensiei atriale (în primul rând drepte) și ca urmare a stimulării receptorilor de presiune din vasele mari (baroceptori). Tahicardia este expresia cea mai ușor evidențiabilă a stimulării simpatice, iar corectarea ei semnul cel mai ușor de urmărit în tratamentul insuficienței cardiace.

O noțiune care necesită o precizare în ceea ce privește tahicardia din insuficiența cardiacă este aceea de tahicardie critică. La creșterea peste anume valori a frecvenței cardiace, scurtarea diastolei duce la o scădere atât de mare a volumului bătaie încât produsul volum bătaie/frecvență, deci debitul, scade. Această frecvență critică este cu atât mai joasă cu cât gradul de afectare cardiacă este mai important. Rezultă astfel că acest mecanism compensator, neeconomic și cu eficiență limitată, trebuie corectat prin tratament în insuficiența cardiacă.

În mod evident acest mecanism nu intră în funcție în insuficiențele cardiace asociate cu bradiaritmii (așa-numita incompetență cronotropă în care nu poate fi pus în funcție mecanismul tahicardic în compensarea scăderii de debit). Ca exemple se pot cita blocurile sinoatriale sau atrioventriculare, boala nodului sinusal, fibrilația cu ritm spontan rar, purtătorii de stimulator cardiac cu răspuns fix. În aceste condiții dispare valoarea frecvenței cardiace ca parametru simplu de urmărire a evoluției insuficienței cardiace.

2. **Mecanismul Frank-Starling** (mecanismul diastolic sau dilatația). Este un mecanism central de utilizare imediată, întâlnit mai ales în insuficiențele cardiace acute (și experimentale). Conform legii inimii alungirea fibrelor (dilatația) duce la creșterea forței de contracție. Realizarea dilatației se face prin și cu prețul creșterii presiunii de umplere ventriculare, respectiv al presarcinii.

Teoretic mecanismul este limitat de lungimea optimă a sarcomerelor (2,2–2,3 μm), a cărei depășire ar duce la dezangajarea filamentelor de actină și miozină cu scăderea forței de contracție. Atât experimental cât și în clinică nu se realizează niciodată presiuni atât de mari încât să se ajungă la alungirea excesivă a sarcomerelor, astfel încât această limitare teoretică nu se întâlnește în practică.

Existența unei pante descendente a curbei Starling nu se datorește depășirii lungimii optime a sarcomerelor, ci faptului că în orice model (experimental sau clinic) creșterea presarcinii peste anumite limite se repercutează retrograd asupra postsarcinii, adică creșterea excesivă a presiunii de umplere (respectiv venoase) duce la o creștere a presiunii în sectorul arterial. Această creștere de

postsarcină duce la scăderea performanței pompei și poate fi greșit interpretată ca panta descendentă a curbei Starling (mai corect numită *„afterload mismatch"*, adică interferența presarcinii cu postsarcina).

Pe cordul întreg sau *in vivo* acest mecanism se exprimă prin dilatația uneia sau mai multor cavități cardiace.

Mecanismul diastolic nu se limitează numai la legea inimii. Mărirea razei ventriculare face ca același volum să poată fi expulzat cu o scurtare mai mică a fibrelor. Volumul unei sfere este exprimat de ecuația V = 3/4 π R3, adică volumul este proporțional cu cubul razei. Deci pentru o scădere egală de volum este necesară o scurtare mult mai mică, dacă raza este mai mare (efectul geometric al dilatației). Aceasta face ca în fapt un cord dilatat să-și poată menține debitul în condițiile unei scurtări deficitare, adică a unui inotropism scăzut.

Prețul acestui efect geometric este creșterea tensiunii parietale în cordul dilatat, conform legii lui Laplace. Conform aceleiași legi, tensiunea parietală poate fi scăzută prin creșterea grosimii peretelui. Astfel, dilatația reprezintă un stimul pentru dezvoltarea hipertrofiei.

În ceea ce privește modul de producere al dilatației, atât acute cât și cronice, mecanismul principal este nu lungirea sarcomerelor, ci reașezarea lor prin alunecare pe planurile histologice de clivaj. În dilatația cronică se produce și o alungire a fibrelor, nu pe seama alungirii sarcomerelor, ci prin apariția de noi sarcomere dispuse în serie – hipertrofia excentrică.

În concluzie, mecanismul de compensare diastolic – dilatația cavităților – duce la menținerea debitului cardiac prin efectul său geometric și, dar de importanță secundară în insuficiența cronică, prin creșterea performanței sarcomerelor alungite. Acest mecanism comportă și hipertrofie și este stimul pentru hipertrofie prin creșterea tensiunii parietale.

Trebuie specificat faptul că o creștere a tensiunii parietale determină creșterea consumului de O_2 miocardic, ceea ce reprezintă o limitare a mecanismului compensator diastolic.

3. **Hipertrofia.** Reprezintă răspunsul adaptativ al mușchiului cardiac la o sarcină crescută, fiind atât un proces fiziologic cât și patologic, dar în anumite limite benefic, în supraîncărcarea de volum sau presiune. Din punct de vedere teoretic ar putea exista două mecanisme de adaptare musculară la efort:

– hiperplazia, respectiv creșterea numărului de fibre, care se produce în primele luni de viață, dar a cărei posibilitate în caz de boală nu este general acceptată;

– hipertrofia, respectiv mărirea volumului fibrelor cu creșterea numărului de unități contractile din fiecare fibră. În funcție de leziunea care se află la originea hipertrofiei, aceasta se dezvoltă fie cu menținerea unui volum intern ventricular normal (concentrică), fie cu dilatare ventriculară (excentrică). În ambele cazuri elementul generator de hipertrofie este creșterea tensiunii parietale care determină o stimulare a sintezei de ARN și pe această cale a sintezei proteice. Mecanismul intim al acestei stimulări nu este încă cunoscut, dar creșterea sintezei de ARN apare după câteva ore de supraîncărcare a cordului.

Dacă creșterea travaliului cardiac este determinată de încărcarea de presiune a ventriculului (stenoză ventriculoarterială sau hipertensiune), atunci pentru a depăși obstacolul trebuie să crească presiunea intraventriculară și implicit tensiunea parietală ventriculară. Conform legii Laplace readucerea la normal a

tensiunii parietale se poate face prin îngroşarea peretelui; aceasta se realizează prin dezvoltarea de sarcomere în paralel. În aceste condiţii se dezvoltă *hipertrofia* zisă *concentrică,* cu menţinerea normală a volumului cavităţii ventriculare.

Dacă creşterea travaliului ventricular se datorează unei încărcări de volum a ventriculului, respectiv necesităţii de transport a unui volum crescut de sânge (insuficienţe valvulare, şunturi), atunci iniţial se produce o dilatare a cavităţii, pentru a putea fi receptat volumul sporit care trebuie pompat. Mărirea razei cavităţii determină creşterea tensiunii parietale, ceea ce duce la apariţia hipertrofiei cu restabilirea unei tensiuni parietale normale. În aceste condiţii dispunerea sarcomerelor se face în serie, iar hipertrofia se asociază cu dilataţia cavităţii – *hipertrofie excentrică.*

Hipertrofia poate apărea şi în afara unei sarcini exagerate impuse ventriculului, *hipertrofia primară,* fiind determinată de o scădere a contractilităţii (cardiomiopatia hipertrofică) sau prin creşterea sarcinii cu contractilitate normală şi este teoretic reversibilă la scăderea sarcinii exagerate – *hipertrofie secundară* (exemplele anterioare de hipertrofie concentrică şi excentrică). În timp sau la dezvoltări exagerate, şi hipertrofiile secundare ajung la scăderea contractilităţii ducând la insuficienţă dinamică.

Scăderea contractilităţii în hipertrofiile secundare apare la depăşirea unui anumit grad de hipertrofie (exemplu în valvulopatiile aortice 180 g/m^2). Ea se explică prin dezvoltarea de fibroză interstiţială, prin scăderea aportului de O_2 secundar compresiei vaselor intramurale de tensiunea parietală crescută, prin mecanisme fizice care scad eficienţa metabolică a fibrelor (creşterea volumului fibrei raportat la suprafaţă – cu scăderea schimbului metabolic, creşterea distanţei capilar–fibră), prin alterări biochimice la nivelul fibrei (sinteza de miozină anormală mai puţin eficientă). Deci hipertrofia excesivă duce la o alterare a funcţiei sistolice miocardice.

De asemenea, hipertrofia *per se* şi prin fibroza ce o însoţeşte, determină o scădere a complianţei miocardice (o creştere a rigidităţii), deci o alterare a proprietăţilor diastolice ale miocardului. O altă consecinţă negativă a hipertrofiei este creşterea consumului de O_2 în condiţiile unei reţele coronariene nemodificate. Aceste două modificări sunt interdependente. Hipertrofierea face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească şi distanţa de la capilar până la elementele utilizatoare de oxigen să crească şi ea. Aceasta conduce la o hipoxie relativă care, în condiţiile unei reţele coronariene normale, nu este evidentă în repaus, dar care scade rezerva coronariană la efort. Evident boala coronariană, frecvent asociată, face ca scăderea aportului de oxigen să fie mai uşor aparentă.

Hipoxia relativă se repercutează iniţial pe relaxarea activă miocardică şi apoi şi pe performanţa sistolică. Îngroşarea peretelui prin ea însăşi şi remanierea lui structurală prin fibroză îi modifică proprietăţile viscoelastice, respectiv îl fac mai rigid sau îi scad complianţa.

Deci, în hipertrofie sunt alterate ambele proprietăţi diastolice, atât relaxarea cât şi complianţa, şi ventriculul hipertrofic are o alterare atât a funcţiei sistolice cât şi a celei diastolice.

În concluzie, mecanismul de compensare prin hipertrofie este benefic în anumite limite, dar comportă efecte negative care fac ca în timp şi/sau la depăşirea unui anumit grad de mărire a masei musculare, performanţa să scadă

şi debitul să nu mai poată fi menţinut. Tipul şi gradul hipertrofiei sunt diferite în funcţie de natura supraîncărcării cardiace, după cum pot să existe şi hipertrofii parcelare (regionale) în alterări severe a unei porţiuni miocardice (exemplu infarct miocardic).

4. **Redistribuirea debitului cardiac.** Odată depăşite mecanismele centrale de menţinere a debitului şi cu apariţia scăderii acestuia intră în funcţie mecanismele periferice de adaptare. Primul dintre acestea este *redistribuirea debitului în favoarea organelor vitale.*

Redistribuirea debitului reprezintă accentuarea şi permanentizarea unui mecanism adaptativ normal, mediat neuroendocrin, în principal de sistemul simpatic. La individul normal stimularea simpatică, de exemplu un efort suficient de intens, duce la vasoconstricţie în teritoriile „neesenţiale" (piele, muşchi inactivi etc.) cu irigarea preferenţială a muşchilor activi (inclusiv cordul). Mecanismul acestei redistribuţii este legat de reglarea locală circulatorie, unele teritorii ca cele musculare, viscerale sau cutanat fiind bogat inervate simpatic, cu abundenţă de receptori alfa vasculari, în timp ce teritoriile cu proprietăţi de „autoreglare" circulatorie (creier, miocard) sunt sărace în acest tip de receptori (reglarea circulatorie în aceste teritorii se face în principal prin metaboliţi locali). Astfel stimularea simpatică sistemică sau creşterea concentraţiei circulante de catecolamine duce la vasoconstricţia preferenţială a teritoriilor cu abundenţă de receptori vascoconstrictori.

În condiţii de insuficienţă cardiacă acelaşi mecanism (stimulat de baroceptorii care percep scăderea de debit ca pe o scădere a presiunii şi de chemoceptorii musculari care percep hipoxia) determină redistribuirea debitului cardiac scăzut către organele esenţiale în defavoarea celorlalte. Astfel, fluxul sanguin cutanat scade de la 9% din debitul cardiac în condiţii normale până la 1,7% din debitul actual al insuficienţei cardiace, cel renal de la 19 la 12%, în timp ce debitul cerebral care reprezintă 13% din debitul cardiac normal ajunge la 17% în insuficienţa cardiacă, iar cel coronar creşte de la 5 la 10%. Considerând că debitul cardiac în cifre absolute scade în insuficienţa cardiacă, rezultă în fapt o menţinere a debitului circulaţiei coronare, o scădere mică a debitului circulaţiei cerebrale şi o scădere importantă a celui a circulaţiei cutanate sau renale.

În unele teritorii, cel mai important în această privinţă fiind cel renal, are loc şi o modificare a distribuţiei locale a circulaţiei. Astfel, redistribuţia circulatorie intrarenală duce la irigarea preferenţială a nefronilor juxtaglomerulari cu creşterea resorbţiei de apă şi sare.

Din punct de vedere a circulaţiei periferice insuficienţa cardiacă se caracterizează nu numai prin arterioloconstricţie progresivă şi selectivă, în funcţie de gradul stimulării neuroendocrine, ci şi prin alte modificări ce afectează condiţiile circulatorii. Printre acestea sunt de semnalat:

– micşorarea mecanică a lumenului vascular, prin imbibiţie parietală hidrosalină;

– creşterea presiunii interstiţiale cu compresia vaselor mici;

– venoconstricţie şi creşterea presiunii venoase şi capilare.

Permeabilitatea capilară este de regulă normală, dovadă fiind concentraţia mică de proteine în lichidul de edem.

Consecinţele clinice ale redistribuţiei debitului sunt: răcirea tegumentelor (în special la extremităţi), tulburări de termoliză, accentuarea retenţiei hidrosaline, scăderea toleranţei musculare la efort (fatigabilitate).

5. **Retenția de apă și sare.** Scăderea debitului cardiac din insuficiența cardiacă este percepută de organism într-un mod similar cu scăderea volemiei. Se declanșează astfel o cascadă de mecanisme care determină retenția renală de apă și sare. Aceste mecanisme comportă în primul rând stimularea neuroendocrină și modificările, anterior menționate, ale hemodinamicii renale (fig. 5).

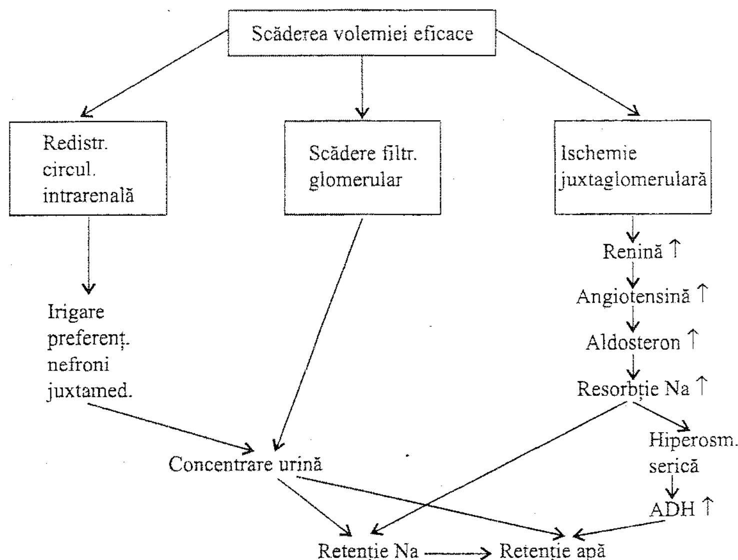


Fig. 5. – Mecanismul retenției de apă și sare în IC.

Scăderea debitului cardiac și redistribuția sa duc la o *scădere a debitului renal*, ceea ce se repercutează asupra filtrării glomerulare; astfel *scade volumul filtratului renal*. Redistribuția sanguină intrarenală face să fie irigați preferențial nefronii juxtaglomerulari cu capacitate de concentrare mare (anse Henle lungi). Resorbția tubulară menținându-se normală, numai prin aceste modificări hemodinamice rinichiul tinde să formeze un volum redus de urină concentrată, deci să rețină apa și sărurile.

Scăderea debitului renal (și prezența unei concentrații mai mari de sodiu la *macula densa*) duc la *creșterea eliberării de renină* cu creșterea formării de angiotensină și stimularea secreției suprarenale de aldosteron. Ca urmare *crește schimbul tubular sodiu-potasiu cu reținerea sodiului*. Concomitent, scăderea debitului eficace și retenția de sodiu duc la stimularea secreției de hormon antidiuretic cu retenție de apă. Astfel *mecanismul neuroendocrin cumulat cu modificările hemodinamice renale duc la retenție hidrosalină*.

Urmarea retenției hidrosaline în condițiile unei presiuni capilare venoase și limfatice crescute, este apariția edemelor, care la rândul lor duc la creșterea presiunii interstițiale cu compresia vaselor mici și la imbibiția, cu creșterea rigidității pereților vasculari.

6. **Activarea neuroendocrină.** Declanşarea şi coordonarea tuturor mecanismelor compensatorii la nivel central şi periferic cu realizarea unei reacţii adaptative iniţial utile, dar care depăşită devine patologică, se datorează activării unor complexe mecanisme neuroendocrine. Acestea cuprind *mecanisme generale* şi *mecanisme locale* (la nivelul unor sectoare ale circulaţiei), *mecanisme vasoconstrictoare* şi *vasodilatatoare* (fig. 6).

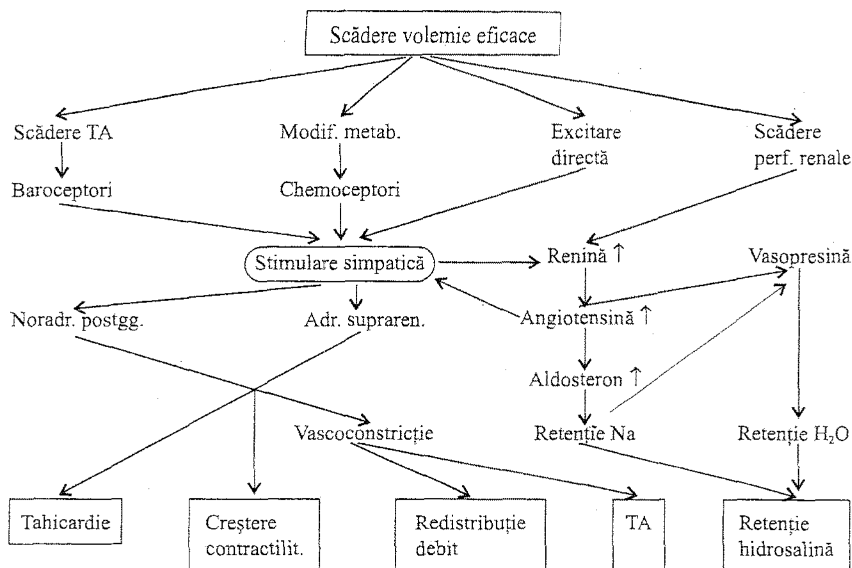


Fig. 6. – Stimularea neuroendocrină în IC (mecanisme dominante).

Principalele mecanisme generale vasoconstrictoare sunt: stimularea simpatică, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul arginin-vasopresină, endotelinele; iar mecanismele vasodilatatoare: sistemul hormonului natriuretic, factorul vasodilatator endotelial (EDRF – oxidul nitric), prostaglandinele (PG 3).

Stimulii care declanşează activarea neuroendocrină sunt modificările hemodinamice, respectiv modificările de presiune prin deformările (dilataţia de cavităţi sau vase) pe care le produc şi modificările metabolice secundare lor sesizate de baroceptori cu diferite localizări, respectiv de chemoceptori şi de însăşi celulele secretante. Posibil ca expresie a adaptării din viaţa sălbatică, sistemele de detecţie a modificărilor hemodinamice la om, ca şi la animal, sesizează scăderile de debit eficace (din insuficienţa cardiacă sau alte stări patologice) similar cu scăderile volemice (mult mai frecvente traumatic în viaţa sălbatică). Astfel, reacţia este similară celei din şocul hipovolemic, cu dominanta mecanismelor vasoconstrictoare.

a) *Stimularea simpatică.* Declanşată în principal de stimularea baroceptorilor vasculari, dar probabil şi de hipoxia tisulară şi de alţi factori, stimularea simpatică duce la creşterea eliberării de noradrenalină din terminaţiile postgan-

glionare şi din rezervele suprarenale de adrenalină din medulosuprarenală. De asemenea stimularea simpatică determină creşterea nivelului de angiotensină şi vasopresină.

În insuficienţa cardiacă, paralel cu gradul deficitului funcţional, stimularea simpatică excesivă apare iniţial la efort (în fapt accentuarea inadecvată a reacţiei simpatice normale la efort). Ulterior stimularea simpatică excesivă se menţine şi în repaus, devenind permanentă.

Ca o expresie a activităţii simpatice crescute în insuficienţa cardiacă nivelul seric al catecolaminelor creşte proporţional cu gravitatea afectării funcţionale a inimii; nivelul seric al catecolaminelor se corelează evident cu pronosticul vital.

La nivelul miocardului însă concentraţia de noradrenalină este redusă, aceasta datorându-se probabil unei sinteze insuficiente prin deficit al tirozinhidroxilazei, unei depleţii a rezervelor şi unei fixări insuficiente. Tot la nivel miocardic densitatea beta-receptorilor este scăzută, probabil datorită stimulării intense, prelungite *(down regulation)*. Astfel eficienţa proporţională a stimulării simpatice este redusă.

Stimularea simpatică determină: 1) la nivel central: tahicardie, creşterea contractilităţii, creşterea vitezei de relaxare (deci ameliorarea umplerii); 2) la nivel periferic: vasoconstricţie cu redistribuirea debitului cardiac în periferie, scăderea vasodilataţiei musculare de efort, redistribuirea fluxului plasmatic renal către nefronii juxtamedulari; 3) la nivel endocrin: stimularea secreţiei de renină şi, posibil, a altor mediatori.

b) *Sistemul renină-angiotensină-aldosteron* (sistemul RAA). Acest sistem este activat de: scăderea presiunii de perfuzie în arteriola glomerulară aferentă, scăderea concentraţiei de sodiu la nivelul maculei densa, activarea simpatică.

Renina eliberată în circulaţia sistemică transformă angiotensinogenul de origine hepatică în angiotensină I. Aceasta este transformată de enzima de conversie în mediatorul activ – angiotensina II. Angiotensina II are o puternică activitate vasoconstrictoare proprie, creşte eliberarea de catecolamine din terminaţiile nervoase şi sinteza lor în suprarenală, stimulează eliberarea de aldosteron.

Astfel sistemul RAA sistemic participă la redistribuţia debitului cardiac, întreţine stimularea simpatică şi participă la retenţia de sare.

În afara *sistemului RAA „sistemic"* există sisteme de eliberare *„locală"*, incomplet cunoscute, care reglează circulaţia în diverse organe, cu efect direct constrictor sau indirect, prin eliberare de prostaglandine, vasodilatator. Un astfel de sistem local se găseşte în miocard, media arteriolelor, creier etc.

c) *Sistemul arginin-vasopresinei* (hormonul antidiuretic). Stimularea secreţiei de vasopresină pare a fi determinată fie de receptori osmotici (puţin probabil, deoarece în insuficienţa cardiacă există deseori hemodiluţie), fie de baroceptori, fie direct de angiotensina II. Creşterea nivelului seric al vasopresinei este inconstantă în insuficienţa cardiacă. Activarea acestui sistem contribuie la vasoconstricţie şi la retenţia de apă.

d) *Sistemul prostaglandinelor.* Dacă în circulaţia sistemică domină activarea vasoconstrictivă, în unele teritorii sunt activate sisteme vasodilatatoare. Astfel, ischemia şi angiotensina II determină eliberarea la nivel renal a prostaglandinei I şi E2, cu efect vasodilatator local. Ele participă la redistribuirea debitului regional.

e) *Factorul natriuretic atrial.* Creşterea presiunii atriale cu distensie atrială determină secreţia acestui hormon cardiac.

Efectele sale sunt vasodilataţia, creşterea diurezei şi a eliminării de sodiu, reducerea secreţiei de renină şi noradrenalină. Deci, acest sistem tinde să scadă volemia, pre- şi postsarcina.

f) *Efectele stimulării neuroendocrine în insuficienţa cardiacă.* Rezumând integrarea neuroendocrină în insuficienţa cardiacă rezultă că mecanismele vasoconstrictive sunt dominante deoarece sistemul reglator percepe modificarea hemodinamică prin prisma scăderii volemiei eficace pe care încearcă să o corecteze prin retenţie hidrosalină şi stimulare cardiacă şi căreia încearcă să-i minimalizeze consecinţele prin redistribuţie sanguină.

Activarea neuroumorală duce la:

– *vasoconstricţie sistemică* cu creşterea rezistenţei vasculare periferice (creşterea postsarcinii); vasoconstricţia este variabilă în diferite teritorii cu redistribuţia debitului cardiac; vasoconstricţia interesează şi teritoriul venos, cu creşterea presiunii venoase (presarcină);

– *retenţie hidrosalină* cu creşterea volumului compartimentului lichidian extracelular;

– *tahicardie* cu creşterea consumului de oxigen miocardic;

– *efecte locale cardiace* cu accentuarea ischemiei miocardice (în special subendocardice), favorizarea fibrozei şi remodelării miocardice şi posibila alterare a celulelor miocardice.

7. **Concluzii.** Din punct de vedere patogenetic insuficienţa cardiacă rezultă din acţiunea unor factori variaţi asupra unuia sau mai multor determinanţi ai debitului cardiac (contractilitate, presarcină, postsarcină, frecvenţă) tinzând să ducă la scăderea acestuia. Ca urmare sunt activate sisteme compensatorii centrale şi periferice care vizează menţinerea echilibrului circulator. Aceasta se realizează prin modificarea structurală şi funcţională a pompei cardiace (hipertrofie, dilataţie), tendinţa de mărire a volemiei (retenţie hidrosalină) şi adaptarea circulaţiei periferice (redistribuirea debitului). La modificările semnalate se adaugă adaptări metabolice tisulare (creşterea extracţiei de O_2, metabolism anaerob). Reacţiile adaptative sunt determinate, mai ales cele sistemice, de un complex de modificări neurohormonale. Tabloul clinic şi particularităţile terapeutice depind de raportul acestor factori declanşatori şi compensatori în diferitele forme de insuficienţă cardiacă.

Cordul funcţionând ca două pompe în serie este evident că scăderea debitului unei pompe antrenează automat scăderea debitului celeilalte, adică a întregului sistem. Dar mecanismele compensatorii centrale se adresează în primul rând cavităţii sau pompei lezate (dreapta sau stânga). Acţiunea mecanismelor compensatorii, cel mai evident a mecanismului diastolic, determină creşterea presarcinii, adică a presiunii de umplere în cavitatea respectivă, cu transmiterea retrogradă a presiunii în sistemul venos respectiv (sistemic sau pulmonar), dilatarea pasivă a venelor şi stază. Astfel apare tabloul clinic al insuficienţei cardiace drepte sau stângi. Insuficienţa globală presupune creşterea presiunii de umplere în ambele sisteme.

În funcţie de modul de afectare a funcţiei cardiace se recunosc astăzi insuficienţa sistolică şi diastolică (prin mecanism sistolic şi diastolic). În insuficienţa sistolică există o afectare marcată a contractilităţii globale a unui ventricul, cu o scădere relativ mai mică a complianţei, adică a proprietăţilor

diastolice. De aceea mecanismul diastolic compensator este foarte solicitat, dilatația cavitară este mare și numai după depășirea acestui mecanism devine evidentă creșterea presiunii de umplere și scăderea debitului (exemplul tipic este cardiomiopatia dilatativă). Spre deosebire de această formă (mai frecventă), în insuficiența diastolică funcția contractilă este relativ bine păstrată, dar complianța este scăzută, determinând creșteri mari ale presiunii de umplere în condițiile unei dilatări minimale și cu un debit prezervat. Apare astfel staza retrograd unei cavități puțin sau deloc dilatate (de exemplu unele stenoze aortice, cardiomiopatia hipertrofică). În clinică se întâlnesc rareori forme pure de insuficiență diastolică sau sistolică, cele mai multe insuficiențe cardiace cuprinzând în proporție variată, afectarea ambelor funcții.

IV. TABLOUL CLINIC AL INSUFICIENȚEI CARDIACE

Din punct de vedere clinic diferențierea insuficienței cardiace stângi, drepte și globale își păstrează întreaga utilitate.

A. INSUFICIENȚA CARDIACĂ STÂNGĂ

a) **Simptomatologia.** Simptomul dominant al insuficienței cardiace stângi este *dispneea.* Ea este datorată creșterii presiunii venoase și capilare pulmonare, cu creșterea rigidității pulmonare (scăderea complianței) și în consecință a efortului relativ respirator.

Staza pulmonară determină o stimulare a receptorilor J pulmonari, și ca urmare o activare (stimulare) a centrului respirator. La aceasta se adaugă uneori un grad de rezistență crescută în căile respiratorii, manifestată clinic prin semnele unui bronhospasm (astmul cardiac), și o mai proastă irigare a mușchilor respiratori (care determină și oboseala acestora).

Factorul determinant al gradului de dispnee este creșterea presiunii venoase pulmonare. Dacă presiunea venocapilară este moderat crescută apare numai dilatație pasivă vasculară, cu stază și creșterea rigidității pulmonare; o creștere mai mare determină transudare și edem în interstițiul pulmonar, iar o creștere peste 30 mm Hg duce la transudare în spațiile alveolare cu edem pulmonar acut. În funcție de gradul și modul de apariție se disting diferite tipuri de dispnee cardiacă.

Dispneea de efort apare ca urmare a creșterii presiunii pulmonare la o solicitare de mărire a debitului cardiac prin efort. Ea este influențată și de condițiile în care are loc efortul (frig, postprandial) sau poate lipsi dintr-o anamneză superficială, dacă bolnavul își limitează spontan efortul sau s-a „obișnuit" cu simptomul. De aceea dispneea trebuie căutată și cuantificată activ în anamneză. Dat fiind că dispneea de efort se accentuează odată cu progresia deficitului cardiac ea este folosită în gradarea insuficienței cardiace, clasificarea pe această bază propusă de New York Heart Association (NYHA) fiind unanim acceptată cu tot caracterul ei relativ și subiectiv. O încercare modernă a lui Goldman a căutat să aducă o notă obiectivă, fără a modifica principiul clasificării. În tabelul IV sunt redate aceste clasificări ale insuficienței cardiace în funcție de gradul dispneei.

TABELUL IV

Clasificarea insuficienței cardiace după gradul dispneei

Clasa	*Criterii NYHA*	*Criterii Goldman*
I	Dispnee la eforturi excepționale	Dispnee la eforturi peste 7 MET (exemplu: urcat 8 trepte cu 10 kg, mers plat cu 25 kg)
II	Dispnee la eforturi obișnuite	Dispnee la eforturi de 5–7 MET (exemplu: mers plat, grădinărit)
III	Dispnee la eforturi mici	Dispnee la eforturi de 2–5 MET (îmbrăcat, făcut patul, mers lent)
IV	Dispnee în repaus	Dispnee la efort sub 2 MET

MET = echivalent metabolic.

Dispneea de repaus poate fi *permanentă,* ca expresie a progresiei insuficienței cardiace, sau poate fi *paroxistică,* datorată unor creșteri bruște ale presiunii venocapilare pulmonare, fie printr-o încărcare bruscă a ventriculului stâng (exemplu puseu hipertensiv), fie prin scăderea bruscă a forței acestuia (exemplu infarct miocardic acut).

Dispneea permanentă de repaus este caracterizată prin *ortopnee,* termen ce desemnează poziția pe care o adoptă bolnavul pentru a-și ușura suferința. Inițial bolnavii preferă repausul pe mai multe perne (cu capul și trunchiul ridicate), apoi în fotoliu, pentru ca în cazurile avansate să nu se poată odihni decât șezând pe marginea patului sau pe scaun, sprijiniți de perne puse pe genunchi, pe o masă etc. Ortopneea este datorată creșterii întoarcerii venoase în clinostatism, asociată cu ridicarea diafragmelor împinse în sus de masa viscerală abdominală. Acești factori duc la creșterea presiunii venoase pulmonare în spatele unui ventricul insuficient.

Printr-un mecanism similar apare dispneea paroxistică, de regulă nocturnă. Bolnavul este trezit din somn de o criză de dispnee, care deseori se calmează prin ortopnee.

Astmul cardiac reprezintă o formă particulară de dispnee paroxistică în care apare și spasm bronșic, obiectivabil prin wheezing, caracterul expirator al dispneei și prezența de raluri bronșice. Apariția obstrucției bronșice se explică printr-o reactivitate exagerată a musculaturii și edem bronșic.

Edemul pulmonar acut reprezintă forma cea mai severă de dispnee de repaus, fiind datorat unei creșteri brutale și mari a presiunii capilare pulmonare, cu transudare de lichid în interstițiu și alveolele pulmonare. Creșterea de presiune venocapilară poate fi expresia unei creșteri brutale a întoarcerii venoase pe care cordul stâng nu o poate prelua (exemplu: efort în stenoza mitrală), unei încărcări brutale a ventriculului stâng (exemplu criza hipertensivă) sau unei scăderi bruște a forței ventriculare (exemplu infarct acut).

Dispneea este foarte intensă, asociată cu agitație și anxietate, bolnavul este ortopneic, polipneic, de regulă palid și acoperit de transpirații (reacție simpatică), expectorează o spută abundentă, spumoasă, albă sau rozată. Auscultator pulmonar se evidențiază raluri subcrepitante și crepitante care urcă de la baze către vârfurile pulmonare odată cu progresiunea crizei și scad la remisiune.

Alte simptome ale insuficienței cardiace stângi sunt: tusea, hemoptizia, astenia, respirația Cheyne-Stokes.

Tusea apare în situații similare (efort, nocturn) și este echivalenta dispneei. Este caracteristic neproductivă, dar uneori poate fi însoțită de spută mucoasă (iritație bronșică), seroasă-spumoasă (edem pulmonar acut) sau hemoptoică (efracție vasculară bronșică). Tusea datorată strict insuficienței stângi nu trebuie confundată cu tusea secundară unor complicații ale insuficienței cardiace (embolie pulmonară, infecție bronșică).

Hemoptizia se datorește rupturii unor anastomoze între circulația venoasă bronșică (sistemică) și cea pulmonară datorate hipertensiunii pulmonare sau rupturii capilarelor pulmonare în alveole, din aceeași cauză.

Astenia sau *fatigabilitatea* este expresia scăderii debitului cardiac cu perfuzie musculară insuficientă. Ea apare inițial la efort determinând o oboseală precoce, iar apoi și în repaus. Trebuie deosebită de dispneea datorată stazei, deoarece astenia este accentuată de hipovolemie și deci de tratamentul diuretic.

Respirația Cheyne-Stokes este expresia coexistenței unei suferințe, de regulă ischemie, a centrului respirator.

b) **Examenul obiectiv.** Examenul obiectiv comportă modificări generale, în teritoriul de stază, și cardiovasculare.

Semnele generale cuprind poziția (ortopnee), paloarea și eventual cianoza tegumentelor (prin scăderea debitului cutanat), transpirațiile profuze (simpatice), creșterea ponderală (retenție hidrosalină).

Semnele pulmonare, expresie a stazei, sunt submatitate bazal bilateral (rar) și raluri subcrepitante fine bazal bilateral sau numai în baza dreaptă.

Semnele cardiace sunt: tahicardia, evidențierea palpatorie (șoc apexian) și percutorie a dilatației și/sau hipertrofiei. Șocul apexian apare deplasat spre stânga (și în jos), iar matitatea cardiacă depășește linia medioclaviculară stângă.

În insuficiența cardiacă prin alterarea funcției diastolice cordul poate fi clinic de dimensiuni normale, așa încât absența cardiomegaliei nu infirmă existența unei disfuncții cardiace.

Auscultatoriu se observă galopul protodiastolic (zgomot de frecvență joasă, greu audibil, palpabil, la 0,11–0,18 sec după zgomotul II) și/sau un suflu de insuficiență mitrală funcțională (prin dilatație ventriculară) și accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II. Desigur se pot ausculta și semnele leziunilor care determină insuficiența cardiacă.

Examenul arterelor arată puls de regulă mic și tensiune scăzută (cu excepția insuficienței secundare hipertensiunii arteriale). Un semn de severitate este pulsul altern.

B. INSUFICIENȚA CARDIACĂ DREAPTĂ

a) **Simptomatologia.** Simptomatic insuficiența cardiacă dreaptă este mai săracă decât cea stângă, staza sistemică repercutându-se subiectiv cel mai evident la nivel digestiv.

Dintre manifestările subiective ale stazei sistemice mai importante sunt:

– hepatalgia, manifestată ca durere epigastrică și/sau în hipocondrul drept, inițial la efort, apoi și în repaus;

– balonările, greața și anorexia.

De asemenea se poate întâlni astenie, oligurie şi, în fazele terminale, dispnee.

b) **Examenul obiectiv.** *Examenul general* arată semne ale stazei sistemice: cianoza (rece şi generalizată), edeme (generalizate, declive), subicter sau icter (secundar stazei hepatice).

Teritoriul de stază fiind sistemic examenul pe aparate va evidenţia modificări congestive viscerale: hepatomegalia de stază (dureroasă, moale, cu margine rotunjită iniţial, fermă odată cu dezvoltarea fibrozei); splenomegalia congestivă (fermă, indoloră); revărsate lichidiene (pleural, peritoneal şi pericardic).

Examenul cardiac arată mărirea cordului drept, pulsaţii vizibile subxifoidian (Harzer), matitate care depăşeşte marginea dreaptă a sternului, deplasare în jos (şi spre stânga) a şocului apexian şi marginii stângi a matităţii cardiace. Auscultator se poate percepe galopul protodiastolic drept şi eventual suflul de insuficienţă tricuspidiană funcţională.

Examenul vaselor arată turgescenţă venoasă (vizibilă iniţial jugular) şi eventual pulsaţii sistolice venoase în cazul insuficienţei tricuspidiene funcţionale.

Examenul obiectiv cardiac evidenţiază de asemenea semnele leziunii care a determinat insuficienţa cordului drept.

C. INSUFICIENŢA CARDIACĂ GLOBALĂ

Insuficienţa cardiacă globală reuneşte simptomele şi semnele ambelor forme anterioare descrise (stângă şi dreaptă). De regulă, în evoluţia bolii apar iniţial manifestările insuficienţei stângi (deoarece majoritatea leziunilor – valvulopatii, ateroscleroză, HTA – afectează cordul stâng), iar apoi cedează şi ventriculul drept şi insuficienţa devine globală. Alteori insuficienţa poate fi de la început a ambilor ventriculi (miocardite, cardiomiopatii). În cazuri speciale (cord pulmonar, hipertensiune pulmonară primitivă, valvulopatii drepte) insuficienţa cardiacă dreaptă este izolată.

Apariţia insuficienţei drepte duce la scăderea aparentă a manifestărilor de stază pulmonară şi, mai ales, la apariţia mai dificilă a stazei pulmonare acute (dispnee paroxistică, edem pulmonar acut), deoarece ventriculul drept devenit insuficient nu mai poate menţine presiunea în artera pulmonară şi deci în capilarul pulmonar.

V. EXAMENUL PARACLINIC ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă fiind un sindrom clinic este subînţeles că examenul paraclinic este puţin util în formularea diagnosticului; el permite cuantificarea insuficienţei cardiace, diagnosticul diferenţial şi punerea în evidenţă a factorilor cauzali şi precipitanţi.

Nu vom aborda decât modificările secundare cedării cordului, deoarece cele secundare leziunilor cauzale sau precipitante fac parte din tabloul paraclinic al respectivelor boli.

1. **Examenul radiologic cardiopulmonar** arată mărirea de volum a cordului, putând preciza camerele a căror profil este mărit şi gradul cardiomegaliei, precum şi semnele stazei pulmonare. Volumul cardiac poate fi normal sau aproape normal în insuficienţa cardiacă secundară unei disfuncţii diastolice.

Staza pulmonară determină inițial (presiuni până la 17 mmHg) dilatarea venelor centrale (hilare) care se transmite până în periferie, cu accentuarea desenului venos, foarte evident subclavicular (liniile Sylla). La presiuni între 18 și 25 mmHg apare edem interstițial vizibil ca imagini reticulare și linii Kerley A (perihilar lungi de 4–6 cm și groase de 1–2 mm) și B (perpendiculare pe pleură, la baze, orizontale parietal și verticale diafragmatic, scurte de 1–3 cm și subțiri de 0,5–1 mm). La presiuni peste 30 mmHg apare edem alveolar, vizibil mai ales la baze ca opacități alveolare confluente, imprecis delimitate. Uneori aceste opacități sunt vizibile central ca „aripi de liliac". O bună corelație se poate stabili între diametrul arterei pulmonare lobare inferioare drepte și gradul hipertensiunii pulmonare.

2. **Determinarea presiunii venoase** cu ajutorul manometrului Claude permite evidențierea, fără dubii, a presiunii venoase crescute ca expresie a stazei sistemice. Fără îndoială această metodă simplă apreciază presiunea într-o venă periferică, ceea ce permite aproximarea presiunii venoase centrale, dacă se așează locul de măsură la nivelul planului atrial drept (pentru subiectul în decubit dorsal la unirea celor 2/3 posterioare cu 1/3 anterioară în dreptul spațiului IV i.c. drept) și se exclude o obstrucție pe traiectul proximal al venei. Presiunea venoasă normală la plica cotului este de maximum 12–14 cm H_2O la subiectul culcat, cu locul de puncție poziționat în planul atrial.

Desigur, poziționarea unui cateter într-o venă centrală sau în atriul drept permite măsurarea sigură a presiunii venoase centrale.

3. **Electrocardiograma** nu oferă date privind insuficiența cardiacă, dar este obligatorie deoarece permite decelarea de factori cauzali și urmărirea tratamentului.

4. **Ecocardiografia** permite o evidentă rafinare a diagnosticului. Toate metodele de explorare ecografică își găsesc utilizarea în explorarea funcției cardiace.

Explorarea morfologică în mod M (unidimensional) sau 2D (bidimensional) permite evaluarea dimensiunilor cavităților cardiace, calcularea volumelor acestora (mai exact în 2D), măsurarea grosimii pereților. Aceste date primare permit aprecieri directe privind dilatarea și hipertrofia fiecărei cavități cardiace. De asemenea ele permit date deductive privind masa ventriculului stâng și indici de performanță sistolică. Raportând dimensiunea diametrului sistolic la cel diastolic al ventriculului stâng se poate calcula fracția de scurtare sau se pot calcula volumele diastolic și sistolic ventriculare și din diferența lor, raportată la diametrul diastolic, calcula fracția de ejecție (FE).

În afara acestei evaluări globale a funcției sistolice ventriculare ecocardiografia în 2D permite aprecierea funcției sistolice segmentare, respectiv a modului de contracție a unor segmente standardizate ale pereților ventriculari.

Metoda Doppler (măsurarea vitezei fluxului sanguin în diferite zone ale ventriculului) permite evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng prin parametrii vitezei de flux în aortă sau în caz de existență a insuficienței mitrale prin măsurarea parametrilor fluxului retrograd transmitral. Pentru ventriculul drept se pot determina aceiași parametri (privind fluxul pulmonar și tricuspidian). Există metode ecografice de determinare a presiunii în artera pulmonară.

Funcția diastolică este cel mai bine evaluată pentru ventriculul stâng prin măsurarea fluxului transmitral diastolic. Se pot astfel determina durata diasto-

lei izovolumice şi vitezele de flux proto- şi telediastolice care informează despre relaxare şi complianţă. Aceiaşi parametri se pot calcula pentru fluxul tricuspidian.

În afara acestor date de explorare funcţională, ecocardiografia permite evaluarea leziunilor cauzatoare ale insuficienţei cardiace (leziuni valvulare, congenitale, miocardice, pericardice etc.).

5. **Mecanografia cardiacă** prin înregistrări sincrone ale pulsului, şocului apexian, fonocardiogramei şi electrocardiogramei, oferă informaţii privind funcţia cardiacă. Metoda cea mai uzitată este cea a timpilor sistolici (Weissler).

6. **Metodele izotopice** permit o evaluare foarte exactă a funcţiei ambilor ventriculi. Injectarea intravenoasă a unui radiotrasor (cel mai utilizat actualmente este Tehnetiu 99) poate fi urmărită la prima lui trecere prin cavităţile cardiace sau după fixare pe hematii (prealabil tratate cu pirofosfat) şi echilibrare în circulaţie. Din punct de vedere al evaluării funcţionale, metoda „la echilibru", care realizează media unui număr mare de cicluri cardiace (sute), permite o evaluare mai utilă. Se pot calcula volumele ventriculare şi fracţia de ejecţie care informează asupra funcţiei sistolice şi parametrii umplerii ventriculare care informează asupra funcţiei diastolice.

Aparatele folosite pot genera imaginea cavităţilor cardiace (cardiografie nucleară) sau pot măsura numai intensitatea semnalului radioactiv în diferite momente ale ciclului (aşa-numitul „stetoscop nuclear").

7. **Explorările sângerânde** – cateterismul cardiac – oferă prin determinarea de presiuni şi debite o informare foarte exactă privind funcţia ventriculară şi prin evidenţierea imagistică (ventriculografie) o informare completă asupra leziunilor cardiace. Pentru simpla explorare a insuficienţei cardiace, această metodă nu este necesară, dar rămâne foarte valoroasă în explorarea invazivă, cu viziune chirurgicală corectivă.

8. **Alte explorări.** a) *Timpul de circulaţie* este prelungit şi poate fi uşor determinat. În decursul timpului s-au folosit diferite substanţe care se injectau intravenos şi care produceau un efect periferic ce putea fi observat de bolnav sau obiectivat. Se măsura astfel durata de timp necesară substanţei pentru a ajunge de la locul de injecţie la cel în care se urmărea efectul. Astfel s-a calculat, de exemplu, timpul braţ-limbă cu zaharină (gust dulce) sau dehidrocolat de sodiu (amar), braţ-plămân cu eter, braţ-braţ cu fluoresceină (apariţia fluorescenţei) etc.

b) *Capacitatea maximă de utilizare a O_2* şi timpul de apariţie a metabolismului anaerob informează privind rezerva funcţională cardiacă. La sănătoşi capacitatea maximă de utilizare a O_2 este de minimum 25 cm^3/kgcorp/min. În funcţie de scăderea capacităţii maxime se poate evalua gradul insuficienţei cardiace.

c) *Rezonanţa magnetică nucleară* permite o cuantificare exactă, dar foarte scumpă, a stazei pulmonare şi o evidenţiere exactă a cavităţilor şi pereţilor cardiaci.

d) *Explorările biochimice* arată efectele stazei asupra viscerelor: ficat (bilirubina şi transaminaze crescute în staza hepatică prelungită), rinichi (retenţie azotată, proteinurie datorită unui mecanism prerenal – scăderea debitului renal). Ele sunt utile în urmărirea tratamentului. În acelaşi scop este foarte utilă

ionograma serică și urinară. În afara tratamentului se poate întâlni hiponatremie de diluție și în insuficiențele grave acidoză și hiperlactacidemie. Diureticele pot induce diferite modificări electrolitice și de echilibru acidobazic (vezi tratamentul diuretic).

VI. DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

În cazul insuficienței cardiace cu tablou clinic complet diagnosticul pozitiv este evident, iar cel diferențial aproape inutil. Pretează la diagnostic diferențial:

– dispneea paroxistică izolată, în special astmul cardiac, care poate fi confundată cu dispneea paroxistică din boli respiratorii. Dispneea din bolile respiratorii apare deseori nocturn și obligă bolnavul să respire în poziție așezat, pentru a putea oferi un punct de sprijin mușchilor respiratori accesorii. Diagnosticul diferențial se face prin totalitatea tabloului clinic (istoric, caracterele sputei, examenul aparatului respirator), dar uneori este necesară proba terapeutică cu tratament diuretic, care duce la ameliorarea dispneei cardiace;

– hemoptizia cardiacă necesită excluderea altor cauze de hemoptizie; hemoptizia cardiacă este rareori o manifestare izolată, astfel încât diagnosticul se face în context;

– staza pulmonară (focar de raluri subcrepitante) poate preta la diagnostic diferențial cu o pneumopatie când este unilaterală, dar contextul clinic permite ușor diagnosticul. Nu trebuie omis însă că bolnavii cu insuficiență cardiacă pot face complicații pulmonare, ca suprainfecții sau embolii, care dau modificări auscultatorii și hemoptizie, similare cu cele găsite în pneumopatiile acute;

– hepatalgia și simptomele digestive ale insuficienței drepte pot sugera o suferință abdominală, dar evidențierea stazei hepatice permite diagnosticul;

– retenția hidrosodată generalizată poate sugera o altă cauză, cum ar fi cea renală sau hepatică, cu atât mai mult cu cât insuficiența cardiacă poate produce insuficiență renală funcțională, iar staza hepatică cronică ciroză cardiacă. De asemenea glomerulonefrita se însoțește de hipertensiune arterială și insuficiență ventriculară stângă. Contextul clinic, succesiunea în evoluție a semnelor și simptomelor permit de regulă ușor diferențierea.

VII. COMPLICAȚII, EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

Complicațiile insuficienței cardiace sunt multiple și afectează prognosticul bolii. Ele se datoresc:

– scăderii debitului cardiac și perfuziei insuficiente a unor organe;
– stazei în cavitățile cardiace (în primul rând atrii) și în sistemul venos;
– bolii de bază sau unor suferințe intercurente;
– tratamentului.

Scăderea debitului cardiac poate duce la *insuficiența funcțională a unor organe* (rinichi, ficat, creier) sau, în condițiile unor leziuni vasculare coexistente, la tromboze cu necroză (infarct mezenteric, tromboză cerebrală, tromboză coronară).

Staza predispune la *tromboze intracavitare sau venoase, cu embolii sistemice sau pulmonare,* în funcție de teritoriul de tromboză. Emboliile pulmonare, mai ales cele mici și recurente, sunt o cauză des ignorată de agravare a insuficienței cardiace sau de inductibilitate a acesteia.

Staza hepatică prelungită, mai ales asociată cu insuficiența tricuspidiană (șoc mecanic centrolobular), poate duce în timp la *ciroză hepatică de origine cardiacă* (ciroza cardiacă).

Staza pulmonară micșorează capacitatea de apărare locală și favorizează *infecțiile bronhopulmonare.*

Aritmiile și moartea subită (aritmică) sunt complicații frecvente și grave. Ele se datoresc unor factori multipli: boala de bază cauzatoare de insuficiență cardiacă, dilatația cardiacă cu întinderea fibrelor miocardice, hipoxia prin leziuni coronare sau secundară hipertrofiei, stimulării simpatice și nivelurilor serice ridicate ale catecolaminelor, tulburările electrolitice de regulă secundare tratamentului diuretic, alte tratamente (în primul rând digitalicele) care modifică proprietățile electrofiziologice ale țesutului excitoconductor și fibrelor de lucru. Condițiile semnalate duc la apariția de aritmii prin reintrare sau automatism patologic frecvent constatate prin monitorizare Holter. Orice tip de aritmie poate apărea în insuficiența cardiacă, dar frecvente și grave sunt aritmiile ventriculare. Aritmiile agravează evoluția insuficienței cardiace, astfel încât corectarea lor poate constitui o componentă importantă a tratamentului insuficienței cardiace. Rezultatele tratamentului antiaritmic sunt modeste și efectele secundare ale medicației depășesc uneori beneficiul obținut.

Aritmiile ventriculare grave (tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară) au o gravitate deosebită, iar moartea subită reprezintă unul din modurile frecvente de sfârșit al acestor bolnavi (aproximativ 40% din decese se produc subit).

Tratamentul digitalic, cel diuretic, cel vasodilatator induc adesea efecte secundare (vezi tratamentul) care complică evoluția insuficienței cardiace.

Evoluția insuficienței cardiace este în ansamblu progresivă, mortalitatea la 5 ani fiind apreciată în jur de 50%. Viteza evoluției depinde de factorii cauzali, momentul diagnosticului și tratamentul aplicat.

Principalii factori de apreciere a prognosticului sunt:

- factorii cauzali (tipul, gradul și posibilitatea de tratare eficientă);
- factorii precipitanți (reversibilitate, grad de afectare directă cardiacă);
- momentul diagnosticului (rezerva miocardică existentă la momentul diagnostic);
- complicațiile existente;
- complianța bolnavului.

VIII. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE

Tratamentul insuficienței cardiace este prin natura complexă a sindromului, prin multitudinea de factori etiologici și prin varietatea mecanismelor de compensare puse în joc în grade diferite, una din cele mai complexe probleme de terapeutică, una dintre cele în care individualizarea este obligatorie. Aceasta face cu atât mai necesară stabilirea unor obiective și a unei linii strategice generale.

Fiind un sindrom funcţional, tratamentul profilactic al insuficienţei cardiace comportă profilaxia sau tratamentul curativ al leziunilor care duc la decompensarea cordului. Odată aceste leziuni instalate şi ireversibile, progresia către insuficienţa cardiacă este o chestiune de timp.

A. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

În tratarea unui bolnav cu insuficienţă cardiacă se urmăresc următoarele obiective:

1. **reechilibrarea hemodinamică,** respectiv corectarea perturbărilor fiziopatologice, ceea ce ar trebui să ducă la dispariţia manifestărilor clinice. Acest obiectiv cuprinde reducerea congestiei (respectiv a presiunii de umplere ventriculare) şi mărirea debitului cardiac (apropierea lui de necesităţile unei vieţi normale);
2. **prevenirea complicaţiilor,** în primul rând a celor care pun în pericol viaţa bolnavului;
3. **menţinerea stării de echilibru hemodinamic,** respectiv prevenirea recurenţelor obişnuite în evoluţia bolii;
4. **prelungirea vieţii bolnavului,** în condiţiile unei afecţiuni cu o mortalitate deosebit de mare.

Aceste obiective ar putea fi rezumate în ameliorarea calităţii vieţii (echilibrarea hemodinamică şi menţinerea ei şi prevenire a complicaţiilor) şi a duratei acesteia (prelungire a vieţii şi prevenire a complicaţiilor cu risc vital).

Obiectivele terapeutice pot fi parţial atinse în majoritatea cazurilor de insuficienţă cardiacă, dar o realizare integrală a lor este posibilă numai în formele (de regulă acute) în care factorii cauzali pot fi complet îndepărtaţi (în primul rând chirurgical, dar uneori şi medical) înainte de apariţia unor modificări secundare ireversibile.

B. COMPONENTELE ŞI MIJLOACELE TRATAMENTULUI INSUFICIENŢEI CARDIACE

Din cunoaşterea fiziopatologiei insuficienţei cardiace şi a obiectivelor terapeutice rezultă componentele tratamentului. În principiu acestea cuprind identificarea şi tratarea factorilor etiologici principali şi precipitanţi sau agravanţi (tratamentul etiologic) şi reducerea sau corectarea mecanismelor fiziopatologice implicate (tratamentul patogenic).

Tratamentul etiologic are două componente:
- identificarea şi tratamentul factorilor etiologici principali;
- identificarea şi tratamentul factorilor precipitanţi şi agravanţi.

Tratamentul patogenic poate fi sistematizat în funcţie de factorii determinanţi ai debitului cardiac în 4 componente:
- controlul frecvenţei,
- creşterea contractilităţii,
- scăderea presarcinii,
- scăderea postsarcinii.

La acestea se adaugă ca o componentă independentă controlul mecanismelor neurohormonale.

a) **Identificarea şi tratamentul factorilor etiologici principali** este singura componentă a terapiei care asigură prevenirea şi eventual tratamentul curativ al insuficienţei cardiace. Identificarea factorilor etiologici principali este o componentă obligatorie a unui diagnostic complet, dar nu toţi aceşti factori sunt corectabili medical sau chirurgical. Dintre factorii care pot fi rezolvaţi prin tratament medical menţionăm: hipertensiunea arterială, miocarditele acute, cardiomiopatia alcoolică, cardiotireoza, pericardita şi endocardita bacteriană (înainte de apariţia distrugerilor valvulare). Factorii corectabili chirurgical sunt leziunile valvulare dobândite sau congenitale, comunicaţiile intercamerale congenitale sau dobândite (postinfarct, anevrism de sinus Valsalva rupt), hipertensiunile secundare curabile chirurgical, leziunile congenitale complexe, tumorile intracavitare, fistulele arteriovenoase.

Depistarea factorilor etiologici înainte de apariţia insuficienţei cardiace permite, prin tratarea lor radicală, prevenirea apariţiei insuficienţei, iar depistarea lor după apariţia acesteia impune fie reechilibrarea şi tratamentul ulterior al factorilor etiologici, fie tratarea concomitentă patogenică şi etiologică.

b) **Identificarea şi tratarea factorilor precipitanţi şi agravanţi** este o cerinţă obligatorie pentru reducerea insuficienţei cardiace. Episoade de agravare sau insuficienţe aparent refractare la tratament nu sunt de regulă decât expresia acţiunii acestor factori (uneori ignoraţi). În faţa oricărei insuficienţe cardiace agravate brusc trebuie căutate existenţa unui tromboembolism pulmonar, a unei infecţii generale sau cardiace, a unui accident ischemic miocardic sau a unui factor legat de un deficit terapeutic (fie nerespectarea tratamentului, fie efect secundar nedorit).

c) **Controlul frecvenţei cardiace** este o componentă a tratamentului deoarece pe de o parte tahicardia este o reacţie compensatorie comună neeconomică, iar pe de altă parte insuficienţa cardiacă este deseori complicată de aritmii. La individul normal, ca şi la cel cu insuficienţa cardiacă, există nişte limite (bradicardia şi tahicardia critică) între care cordul îşi poate menţine un debit adecvat. Dacă la normal aceste limite pot fi considerate aproximativ între 40 şi 200 bătăi/min, la persoanele cu afecţiuni cardiace ele sunt mult mai apropiate de o valoare în jur de 60–80/min şi ieşirea dintre limite poate provoca sau agrava insuficienţa cardiacă, deoarece cordul nu-şi poate menţine debitul.

Nu trebuie omis faptul că pierderea funcţiei atriale şi a corectei secvenţializări de contracţie atriu-ventricul constituie elemente de scădere a performanţei cardiace, iar tahicardia induce o creştere a consumului miocardic de oxigen.

De asemenea, în planificarea tratamentului trebuie ţinut seama de faptul că majoritatea antiaritmicelor au efect inotrop negativ.

d) **Creşterea contractilităţii** reprezintă, fără îndoială, abordul cel mai logic al terapiei într-o suferinţă caracterizată printr-o scădere a performanţei cardiace. Există în prezent mai multe categorii de medicamente inotrop pozitive (digitalice, simpatomimetice, bipiridine), ca şi posibilitatea unor intervenţii chirurgicale (exemplu plastia cu *latissimus dorsi* condiţionat) care să permită creşterea contractilităţii.

e) **Scăderea presarcinii** vizează reducerea unui mecanism compensator care devine nociv prin exces. Scăderea volemiei (regim desodat, diuretice, sângerare) sau venodilataţia sunt modalităţile de realizare a acestei componente

a tratamentului. Trebuie subliniat faptul că o scădere excesivă sau bruscă a acestui mecanism compensator poate induce o scădere a debitului care să devină simptomatică.

f) **Scăderea postsarcinii** duce evident la ameliorarea condițiilor de lucru ale cordului. Postsarcina excesivă poate fi un factor cauzal în insuficiența cardiacă (exemplu hipertensiunea), dar poate fi și efectul redistribuirii debitului cardiac pentru menținerea funcției organelor esențiale. Medicația arteriolodilatatoare s-a impus ca o componentă foarte eficientă de tratament, cu condiția menținerii unei presiuni de perfuzie tisulară suficiente.

g) **Controlul mecanismelor neurohormonale** s-a impus, în ultimii ani, ca una din componentele patogenice esențiale ale tratamentului insuficienței cardiace. Importanța individualizării acestei componente a tratamentului constă în aceea că atingerea obiectivului terapeutic de prelungire a vieții pare a fi legată de utilizarea unor droguri care duc la controlul activării neuroumorale. De asemenea unele mijloace care se adresează direct corectării unui mijloc compensator excesiv pot să ducă la accentuarea activității neurohormonale cu efecte negative imediate sau în timp.

Prezentarea componentelor terapeutice permite și enumerarea logică a *mijloacelor de tratament*. Acestea sunt:

– repausul,
– dieta,
– medicația inotrop pozitivă: digitalice, beta-2-stimulante, inhibitorii fosfodiesterazei, benzimidazolii,
– medicația diuretică,
– medicația vasodilatatoare: venoasă, arterială și mixtă,
– medicația de blocare a activării neurohormonale: beta-blocantele, blocanții enzimei de conversie,
– tratamente speciale: proteze, transplant, cord artificial.

REPAUSUL

Cordul insuficient nu poate asigura debitul necesar bunei irigări și nevoilor metabolice tisulare sau îl asigură cu prețul mobilizării unor mecanisme compensatorii care generează ele însele tulburări funcționale. Este evident că efortul, care crește nevoile metabolice, crește travaliul cardiac și deci sarcina la care este supus cordul insuficient. Repausul este deci un mijloc eficient de reducere a muncii inimii și o modalitate terapeutică obligatorie în insuficiența cardiacă.

Gradul repausului este dependent de severitatea insuficienței cardiace (evaluată după clasificarea NYHA). Insuficiențele ușoară și medie (clasele II și III) impun numai o restrângere a activității, în timp ce insuficiențele severe (clasa IV) necesită repaus la pat. De regulă se poate aprecia că apariția dispneei indică momentul depășirii efortului admisibil.

În clasa a II-a nu se recomandă întreruperea activității profesionale (dacă aceasta nu comportă efort fizic mare), ci numai restrângerea ei la 4–6 ore/zi și alternanța perioadelor de activitate fizică cu perioade de repaus relativ.

Insuficiențele de clasa a III-a impun de regulă întreruperea activității profesionale. În profesiile fără efort fizic pot fi permise câteva ore de activitate

zilnic, dar fără a se omite că uneori deplasarea până la serviciu poate fi un efort suficient de mare pentru a justifica întreruperea activității. Deseori este util să se prevadă 1–2 zile de repaus la pat săptămânal.

Insuficiențele cardiace clasa a IV-a necesită repaus prelungit la pat, uneori mai multe luni. Această prescripție comportă repaus la pat 14–18 ore pe zi, în rest repaus și activități în fotoliu (citit, masă etc.). Evident este permisă deplasarea pentru igiena personală, cu condiția unor facilități apropiate.

Insuficiența cardiacă acută obligă la internare urgentă în spital și deci repaus la pat până la restabilirea hemodinamică (insuficiență cardiacă postinfarct, edem pulmonar acut, miocardite) și eventual rezolvarea completă, medicală și/sau chirurgicală, a leziunii cardiace. Repausul la pat (mai ales cel absolut, așa cum era clasic prescris) este legat de o serie de complicații dintre care cea mai redutabilă este tromboza venoasă cu riscul de embolie pulmonară. Se apreciază că după un repaus absolut mai lung de 5 zile aproximativ 30% din persoane dezvoltă tromboze venoase profunde. Prevenirea acestora se face (obligatoriu) prin: exerciții pasive ale membrelor inferioare, masaj, benzi elastice compresive, doze mici de heparină profilactic (5 000 u la 12 ore subcutanat) și, în imobilizările prelungite, eventual tratament anticoagulant oral.

Repausul la pat timp îndelungat poate avea și alte efecte nedorite:

– depresia psihică, pentru prevenirea căreia trebuie să i se recomande bolnavului activități posibile (lectura, audiție de muzică, vizite scurte);

– constipația care trebuie prevenită prin laxative ușoare și o alimentație bogată în fibre; efortul ulterior de scaun poate fi foarte mare pentru un cardiac sever;

– pierderea reactivității vasculare cu hipotensiune ortostatică la mobilizare; aceasta poate fi prevenită sau diminuată prin masaj, mișcări sistematice pasive și active ale membrelor inferioare și permiterea ridicării la marginea patului de câteva ori pe zi.

REGIMUL ALIMENTAR

Regimul alimentar ocupă un loc important în tratamentul insuficienței cardiace. Dieta trebuie să îndeplinească patru obiective:

– aport corect necesar de principii alimentare;
– reducerea aportului de sodiu;
– reducerea efortului digestiv;
– calitate gustativă mulțumitoare.

În general prescripțiile dietetice sunt limitate la reducerea aportului de sare, dar regimul trebuie corelat cu necesitățile altor afecțiuni coexistente, deseori legate etiologic de insuficiența cardiacă (dislipidemie, diabet, ateroscleroză, hipertensiune arterială etc.). De asemenea, de regulă, fiind vorba despre o suferință prelungită, care necesită regim permanent lungi perioade (toată viața), asigurarea unui minim de gust și varietate este obligatorie pentru a obține complianța bolnavului. Pentru a reduce efortul digestiv se recomandă mai multe mese pe zi (4–5), reduse cantitativ.

Aportul de sare *într-o dietă normală este de 10–15 g/zi*, provenind din sarea de constituție a alimentelor și sare adăugată la preparare. Administrarea diureticelor permite o mai mare flexibilitate în regimul alimentar al cardiacului.

O dietă moderat hiposodată (3–4 g sare/zi) este recomandată în insuficiențele clasa II și III și se obține prin interzicerea alimentelor sărate (conservate cu sare ca: mezeluri, brânzeturi etc.) și a pâinii cu sare. Dacă se exclude complet și sarea de preparare atunci aportul de sare scade sub 3 g/zi, dietă recomandată în clasele III și IV. O restricție severă (sub 1,5 g sare/zi), așa-zis desodată, poate fi obținută prin regim foarte restrictiv cu alimente desodate, vegetale. Un asemenea regim este greu de acceptat de bolnav perioade mai lungi și nu mai este recomandat în prezent, când există un tratament diuretic corectiv..

Pentru a corecta deficitul gustativ al regimurilor hiposodate trebuie recomandată utilizarea condimentelor ce nu conțin sare (piper, boia, pătrunjel, usturoi, ceapă, hrean, tarhon, cimbru). Sarea fără sodiu ameliorează gustul (relativ), dar comportă un aport de potasiu de care trebuie ținut seama, mai ales în cazurile care asociază insuficiență renală cronică sau droguri care economisesc potasiul.

O dietă foarte strict hiposodată activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, poate determina o scădere volemică cu hipotensiune ortostatică și scădere de debit cardiac (astenie) și poate favoriza o hiponatremie diluțională.

Aportul lichidian nu este în general limitat în insuficiența cardiacă, cu excepția cazurilor cu hiponatremie diluțională (Na seric sub 135 mEq/l) când *se recomandă o reducere la sub 800 ml/zi.*

Aportul caloric în insuficiența cardiacă trebuie redus proporțional cu restrângerea efortului fizic, în general sub 2 000 cal/zi. Pentru cardiacii hiperponderali se recomandă o limitare mai severă, vizând reducerea ponderală către greutatea ideală.

MEDICAȚIA TONICARDIACĂ

Medicația tonicardiacă cuprinde mai multe categorii de droguri care cresc contractilitatea miocardică și astfel ameliorează debitul cardiac. Acest tip de medicație reprezintă, în prezent, abordul terapeutic cel mai logic, mai ales în insuficiențele datorate unui deficit al contractilității.

Trebuie menționat că, indiferent de modul de acțiune al drogului, orice creștere de contractilitate se face cu creșterea consumului de oxigen. Acest efect potențial negativ poate fi limitat de reducerea dimensiunilor cordului, secundar ameliorării contractilității, cu scăderea tensiunii parietale și reducerea pe această cale a consumului de oxigen.

Până în prezent nu au fost încă demonstrate pentru nici un drog tonicardiac efecte pozitive asupra prelungirii duratei de viață a bolnavilor cu insuficiență cardiacă, chiar dacă se obține o ameliorare a calității vieții. Pentru digitalice aceste efecte sunt foarte probabile (sunt în curs studii vizând acest aspect), dar s-a demonstrat că unele droguri inotrop pozitive (bipirimidinele) duc în timp la o mortalitate crescută.

A. **GLICOZIZII DIGITALICI**

După mai mult de 200 de ani de la utilizarea lor terapeutică sistematică (Withering, 1785), digitalicele sunt încă clasa de substanțe inotrop pozitive cea mai folosită în insuficiența cardiacă. Substanțe de origine exclusiv vegetală, digitalicele și-au luat numele de la specia de plante cea mai utilizată pentru

extracție (*Digitalis:* varietatea *purpureea* din care se extrage digitoxina și varietatea *lanata* din care se extrage digoxina). Substanțe cu structură și acțiune similară se pot obține și din alte specii ca ceapa de mare *(Scilla maritima)* care conține scilareni (menționată în antichitate în tratamentul retenției de apă), *Strophantus* varietatea *kombe* – strofantina și varietatea *gratus* – ouabaina, mărgăritărelul – *convallaria maialis* – convalatoxina etc. Se cunosc cu totul peste 300 de compuși cardiotonici din această familie. Efectele lor cardiotonice sunt similare, dar există diferențe în farmacocinetică, care determină utilizarea lor clinică. Orice practician trebuie să cunoască minimum mânuirea unui preparat cu acțiune rapidă și administrare intravenoasă, și a unuia cu acțiune mai lentă și administrare perorală. Aceasta este cu atât mai necesar cu cât diferența între doza terapeutică și cea toxică (fereastra terapeutică) este relativ mică, orice bolnav digitalizat fiind în pericol de supradozare.

1. **Structura chimică.** Toate tonicardiacele digitalice au molecula compusă dintr-o porțiune sterolică numită aglicon sau genină și un oligozaharid format din unu până la patru nuclee monozaharidice. Agliconul este segmentul activ farmacologic, iar oligozaharidul este cel care determină solubilitatea și deci calitățile farmacodinamice ale produsului.

Agliconul este format dintr-un nucleu sterolic (ciclopentanoperhidrofenantren) 3, 14 hidroxilat, 10, 13 metilat la care este legat în poziția 17 un nucleu lactonic α, β nesaturat. Prin hidroxilul 3 se realizează legătura cu lanțul oligozaharidic. În figura 7 sunt reprezentate agliconul digoxinei (digoxigenina) și

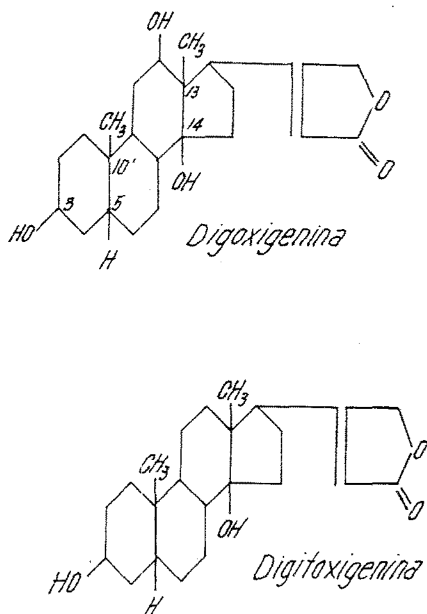


Fig. 7.

al digitoxinei (digitoxigenina) care diferă între ele prin hidroxilarea în poziția 12 a primei. Comparativ cu molecula întreagă, genina are o acțiune mai puțin intensă și de mai scurtă durată. În cazul digoxinei și digitoxinei oligozaharidul este un trizaharid format din molecule de 2, 6 dideoxihexoză (digitoxoză).

2. **Acțiunea tonicardiacelor digitalice.** Din punct de vedere al acțiunii cardiovasculare efectele digitalicelor pot fi grupate în efecte hemodinamice directe cardiace, efecte electrofiziologice și efecte extracardiace.

a) *Efecte hemodinamice cardiace directe.* Principalul efect cardiac, și cel util terapeutic, este creșterea contractilității miocardice – efectul inotrop pozitiv. Acest efect este evident atât pe cordul normal cât și pe cel insuficient; a fost demonstrat pe fragmente de miocard (fiind echivalent pe preparate din cele două situații) și este dependent de doză. Efectul inotrop este similar pentru musculatura atrială și cea ventriculară.

Din studierea efectului inotrop pe preparate de mușchi izolat s-a putut demonstra că digitalicele ameliorează contractilitatea atât pe preparate ce investighează contracția în condiții izotone, cât și izometrice. Pe un preparat miocardic studiat în condiții izometrice (de lungime constantă și urmărind forța dezvoltată la excitare) digitalicele măresc forța maximă dezvoltată și scurtează timpul de atingere a maximului de forță. Aceste modificări apar fără a se modifica tensiunea de repaus a preparatului. Pe un preparat studiat în condiții de izotonie, digitalicele măresc viteza de scurtare și sarcina maximală la care poate fi supus mușchiul.

Pe cordul izolat digitalicele induc, similar, o creștere a vitezei de creștere a presiunii intraventriculare și a presiunii maxime dezvoltate și o scădere a duratei sistolei izometrice și ejecției. Astfel se obține o mărire a fracției ejectate (o golire mai completă a ventriculului) cu creșterea volumului bătaie și scăderea volumului rezidual telesistolic, dacă celelalte condiții sunt menținute constante.

Mecanismul acțiunii. Digitalicele nu acționează asupra proteinelor contractile sau metabolismului intermediar sau energetic al miocardului. Efectul digitalicelor este dependent de concentrația ionilor intra- și extracelulari și se realizează prin modificarea cuplării miocardice excitație/contracție determinată de concentrația ionilor de calciu intracelulari.

Receptorul digitalic este reprezentat de porțiunea externă (fața extracelulară) a ATP-azei membranare a pompei Na^+/K^+ (subunitatea α). Digitalicele inhibă enzima prin modificare conformațională a moleculei ei în momentul fixării lor. Fixarea este favorizată de Na^+, diminuată de K^+, specifică și saturabilă, iar efectul inotrop pozitiv proporțional cu gradul de inhibiție.

Inhibarea pompei Na^+/K^+, care transportă sodiul către extracelular și potasiul în celulă, duce la o creștere a concentrației de Na^+ intracelular și la o scădere a K^+. Creșterea Na^+ intracelular diminuă schimbul Ca^{2+} intracelular/Na^+ extracelular în repaus (membrana polarizată), deci nu mai permite ieșirea Ca^{2+} din celulă. Acest ultim sistem de transport este dependent de gradientul transmembranar al sodiului, care este scăzut de creșterea concentrației sale intracelulare în condițiile inhibării pompei Na^+/K^+. Creșterea concentrației de Ca^{2+} intracelular conduce la creșterea rezervei din reticulul endoplasmic. La depolarizarea membranei prezența unei concentrații crescute de sodiu în celulă duce la un schimb mai mare de Na^+ intracelular cu Ca^{2+} extracelular. Astfel, la excitarea celulei o cantitate mai mare de Ca^{2+} va fi prezentă intracelular, atât prin

pătrundere din exterior cât și prin eliberare din reticul, și disponibilă pentru cuplarea proteinelor contractile, ceea ce duce la efectul inotrop.

b) *Efectele electrofiziologice.* Modificarea echilibrului ionic transmembranar duce la modificarea proprietăților fiziologice ale membranei și este la originea unora din efectele toxice digitalice.

Pe celulele sistemului de conducere intraventricular (Purkinje), blocarea pompei Na^+/K^+, cu creșterea relativă a Na^+ intracelular, duce la o scădere a potențialului de repaus, care devine mai apropiat de potențialul prag. Ca urmare potențialul de acțiune scade în amplitudine și panta fazei 0 scade. Nu este încă clarificat în ce măsură efectul asupra fazei 0 este datorat numai inhibării dependente de voltaj a canalului rapid de Na^+ sau/și unei acțiuni directe a digitalicelor pe acest canal. Ca urmare viteza de conducere a impulsului scade.

Durata potențialului de acțiune este inițial foarte puțin alungită, iar la concentrații mai mari de digitalic scade semnificativ. Aceasta duce la scăderea perioadei refractare.

Automatismul spontan al fibrelor este crescut prin scăderea potențialului de repaus și creșterea pantei de depolarizare a fazei 4. Creșterea Ca^{2+} intracelular duce la apariția de postpotențiale tardive, ceea ce duce la apariția de automatism provocat. Rezultă astfel că la nivelul fibrei Purkinje digitalicele induc scăderea conducerii și creșterea automatismului, atât cel fiziologic cât și cel provocat.

Concentrațiile terapeutice nu influențează direct, semnificativ celulele nodului sinusal. Concentrații mari duc la o depolarizare parțială și îi opresc activitatea.

La nivelul celulelor nodului atrioventricular concentrații mari de digitalice duc la scăderea vitezei de conducere și alungirea perioadei refractare.

Pentru aceste niveluri de țesut excitoconductor (nodurile sinoatrial și atrioventricular) efectele indirecte, mediate vagal, sunt dominante.

La nivelul fibrelor de lucru digitalicele scurtează potențialul de acțiune și aplatizează fazele 2 și 3, ceea ce explică modificările ST-T pe electrocardiograma de suprafață.

c) *Efectele extracardiace.* În afara acțiunii pe miocard digitalicele au acțiuni extracardiace, în primul rând pe sistemul vegetativ și vase, care influențează efectele hemodinamice și electrofiziologice *in vivo.*

Din punct de vedere vegetativ digitalicele induc creșterea activității vagale și scăderea celei simpatice.

Creșterea activității vagale se datorează creșterii sensibilității baroceptorilor arteriali (probabil tot prin influențarea transportului ionic la nivelul lor), influențarea nucleilor centrali ai vagului și a ganglionului nodos. De asemenea digitalicele cresc sensibilitatea structurilor cardiace la acțiunea acetilcolinei. Dozele mici sau terapeutice de digitală scad activitatea simpatică și scad sensibilitatea celulelor sistemului de conducere la acțiunea catecolaminelor. Dozele toxice cresc eferența simpatică, probabil prin acțiune directă la nivel central.

Din punct de vedere vascular digitalicele induc constricție pe segmentele vasculare izolate (atât arteriale cât și venoase). Mecanismul este probabil similar celui al efectului inotrop cardiac. Pe animalul intact sau în aplicarea clinică efectul vascular este variabil în funcție de raportul între efectul local direct, efectul vegetativ și cel cardiac. În insuficiența cardiacă se produce vasodilatație, ca urmare a inhibării simpatice și a creșterii debitului cardiac, în timp ce la normali apare vasoconstricție (în special după administrare i.v.).

3. **Efectele cardiovasculare ale digitalicelor.** Efectele tonicardiacelor digitalice reprezintă suma acțiunilor descrise și variază în funcție de starea sistemului cardiovascular.

a) *În caz de cord și circulație normală* administrarea tonicardiacelor digitalice (cu acțiune scurtă) induce creșterea tensiunii arteriale, creșterea contractilității ventriculare cu creșterea volumului bătaie și scăderea volumului telesistolic, și scăderea frecvenței cardiace. În aceste condiții debitul cardiac este nemodificat sau puțin scăzut cu creșterea rezistenței periferice. Toate aceste modificări sunt de mică amploare.

b) *În caz de cord insuficient* digitalicele produc creșterea contractilității, creșterea volumului bătaie, scăderea volumului telesistolic (și deci a dimensiunilor cardiace), rărirea ritmului, creșterea debitului cardiac și scăderea tonusului vasoconstrictor simpatic și deci vasodilatație.

Studiile clinice privind evaluarea digitalicelor trebuie diferențiate în funcție de ritmul cardiac al bolnavilor incluși; la cei în fibrilație atrială scăderea ritmului (prin efect direct și vagal) determină rapid efectul benefic hemodinamic. La bolnavii în ritm sinusal în insuficiența cardiacă s-a observat creșterea debitului cardiac și a fracției de ejecție cu scăderea presiunii de umplere ventriculare (mai ales la bolnavii cu insuficiență contractilă severă). Unii cercetători contestă însă efectul benefic al digitalei în insuficiența cardiacă cu ritm sinusal, dar practica clinică zilnică infirmă punctul de vedere al scepticilor.

4. **Farmacokinetica digitalicelor.** a) *Absorbția* preparatelor digitalice este variabilă în funcție de forma de prezentare a preparatului, alimentație, evacuare gastrică, malabsorbție. La unii bolnavi preparatele pot fi inactivate de flora intestinală (*Eubacterium lentum* convertește digoxina în dihidrodigoxină inactivă).

Aceasta impune cunoașterea și utilizarea unui preparat și evitarea schimbării formei de preparat oral administrat aceluiași bolnav. Digitoxina are în general o absorbție intestinală bună (90–100%) fiind mai liposolubilă, iar digoxina o absorbție variabilă între 40 și 90%. Cea mai bună absorbție o oferă preparatele capsulate cu vehicul hidroalcoolic.

În administrarea intravenoasă efectul apare în 5–10 minute și este maxim la 2–4 ore pentru digoxin. În administrarea orală pentru digoxin efectul apare la 1–4 ore și este maxim la 4–6 ore, iar pentru digitoxin apare la 3–6 ore și este maxim la 6–12 ore.

Legarea de proteinele plasmatice este variabilă în funcție de drog, fiind de circa 25% pentru digoxin și 95% pentru digitoxin, ceea ce explică atât instalarea mai lentă a acțiunii cât și timpul mai lent de înjumătățire a digitoxinei.

Timpul mediu de înjumătățire este de 1,6 zile pentru digoxin și 6–7 zile pentru digitoxin.

b) *Distribuția* este relativ lentă în toate țesuturile. La echilibru concentrația cardiacă este de 15–30 de ori mai mare decât cea plasmatică.

Echilibrul este atins pentru digoxin într-o săptămână și pentru digitoxin de câteva ori mai lent, dacă nu se administrează doza de încărcare. Diferența se datorește legării de proteinele circulante și timpului de înjumătățire.

c) *Eliminarea* este predominant renală pentru digoxin, care este filtrat glomerular și secretat tubular. Afectarea funcției renale scade eliminarea, concentrația plasmatică corelându-se cu *clearance*-ul la creatinină.

Digitoxina este metabolizată predominant hepatic. Metabolizarea este accelerată de drogurile care induc enzimele mitocondriale (fenobarbital, fenitoin, rifampicină, fenilbutazonă). Afecțiunile hepatice nu alungesc semnificativ timpul de înjumătățire al drogului și nu cresc concentrația plasmatică, dată fiind rezerva funcțională mare a organului.

5. **Indicații clinice.** Indicațiile clinice majore ale digitalicelor sunt insuficiența cardiacă și tulburările de ritm atriale.

Dintre formele de insuficiență cardiacă, cea prin disfuncție sistolică caracterizează prin dilatație importantă ventriculară, galop protodiastolic, fracție de ejecție redusă și semne de congestie retrogradă, reprezintă categoria cu răspuns evident favorabil la digitalice. Efectul lor este aditiv cu cel al diureticelor și vasodilatatoarelor.

Insuficiența cardiacă prin disfuncție diastolică, caracterizată prin absența dilatației, fracție de ejecție păstrată și semne de congestie retrogradă (presiune de umplere ridicată) nu beneficiază în urma administrării digitalicelor, care deci nu sunt indicate în această situație.

Angina pectorală apărută în contextul dilatației cardiace poate beneficia de digitalice, în condiția diminuării dilatației și deci a consumului de O_2. În schimb, angina pectorală cu cord nedilatat se poate accentua la digitalizare.

Digitalizarea preventivă la bolnavi fără semne de insuficiență cardiacă și fără dilatație cardiacă nu este indicată, decât în cazuri de excepție (de exemplu la vârstnici supuși unui stres chirurgical).

Dintre aritmii fibrilația atrială cronică este o indicație certă de digitalizare; aceasta realizează menținerea unei frecvențe ventriculare convenabile. Uneori este necesară adăugarea unui blocant β-adrenergic sau unui blocant de calciu (verapamil) pentru controlul frecvenței. În fibrilația acută digitalicele pot servi la scăderea conducerii atrioventriculare și deci a ritmului ventricular, fără a avea un efect sigur de conversie la ritm sinusal sau de prevenire a episoadelor de fibrilație paroxistică.

În flutter-ul atrial doze mari de digitală permit obținerea unui bloc atrioventricular de grad înalt (3/1–4/1) și deci un ritm convenabil. Uneori sub digitală, flutter-ul este transformat în fibrilație atrială.

Tahicardia paroxistică supraventriculară a reprezentat o indicație certă de digitalizare, drogul favorizând conversia în ritm sinusal, singur sau în asociere cu manevre vagale, la bolnavii care anterior nu au răspuns la digitală. Drogul are un efect profilactic asupra acceselor recurente. Utilizarea isoptinului și adenozinei, ca și problemele ridicate de tratamentul electric al acestor aritmii în prezența digitalizării, fac ca actualmente digitalicele să nu mai fie droguri de primă intenție în aceste aritmii. În variantele de tahicardii paroxistice secundare sindromului de preexcitație (WPW) digitalicele pot suprima aritmia, dar utilizarea este potențial periculoasă în fibrilația apărută în aceste condiții și deci contraindicat.

6. **Mod de administrare (selecția drogului, doze, scheme).** Selecția drogului depinde de situația clinică, respectiv de viteza dorită pentru instalarea acțiunii și de durata prognozată a administrării.

În cazul unei insuficiențe acute sau unei aritmii cu frecvență mare și efecte hemodinamice severe, se indică administrarea intravenoasă a unui preparat cu acțiune promptă. Pentru menținerea efectului într-o situație cronică se alege un preparat administrat oral, eventual cu acțiune lentă.

Dat fiind că preparatele cu acțiune și timp de înjumătățire lent tind să se acumuleze, riscul de intoxicație la aceste preparate este mai mare și timpul de eliminare la un bolnav intoxicat mult mai lung. De aceea, actualmente, preparatele lente de tip digitoxinic tind să fie înlocuite de preparate cu parametri medii de tip digoxinic.

Preparatele cu instalarea acțiunii foarte rapidă (exemplu strofantina) nu prezintă avantaje deosebite față de digoxină în urgențe (începutul acțiunii în administrare i.v. 5–10 min, față de 15–30 min, efect maxim la 1–2 ore în ambele situații), dar au un risc de intoxicație acută gravă foarte mare. De aceea ele nu mai sunt astăzi în uzul curent.

Efectul optim al digitalicelor se realizează la un nivel stabil plasmatic mediu în jur de 1,4 ng/ml. Nivelul variază de la bolnav la bolnav, iar dozele și schema de administrare depind atât de situația clinică (necesar acut sau cronic) cât și de particularitățile bolnavului.

În situații cronice se poate administra o doză mică zilnică (de întreținere), urmărindu-se efectul în timp. De regulă, și prin tradiție, se administrează o doză inițială mai mare („de încărcare sau digitalizare“) urmată de o doză zilnică „de întreținere“. Doza de digitalizare pentru digoxin este de 0,75–1,50 mg. Dacă se apreciază o absorbție de circa 70% pentru digoxin atunci doza orală de încărcare este de 0,9–1,8 mg. Doza de încărcare se administrează în două, trei prize pe 24 ore, după care se continuă cu doza de întreținere corespunzătoare pierderii zilnice. La un individ cu funcție excretorie normală eliminarea zilnică de digoxin este de aproximativ 37%, deci doza de întreținere variază între 0,25 și 0,5 mg/zi.

Pentru digitoxină doza de digitalizare este similară, de 0,8–1,2 mg, dar excreția zilnică fiind sub 10% doza de întreținere va fi cuprinsă între 0,05 și 0,3 mg (medie 0,125 mg/zi).

Doza care se administrează practic nu este doza maximă tolerată, ci doza care produce efectul clinic dorit. Efectul urmărit este stăpânirea semnelor și simptomelor insuficienței cardiace și menținerea unui ritm cardiac convenabil. În practică foarte mulți bolnavi digitalizați fiind în fibrilație atrială, frecvența cardiacă este indicatorul cel mai folosit al unei bune digitalizări. De obicei se urmărește realizarea unei frecvențe cardiace de 60–80 în repaus, și care să nu crească peste 90–100 la efortul de mers. Frecvența cardiacă este un indicator mai puțin operant la bolnavii în ritm sinusal și neutilizabil la purtătorii de stimulator cardiac sau la bolnavii cu bloc complet.

În principiu, în situații acute se recomandă digitalizarea intravenoasă cu digoxin (fiole a 0,5 mg în 2 ml). Se administrează la bolnavul nedigitalizat anterior doza de încărcare în mai multe prize în 24 de ore; respectiv 0,5 mg (o fiolă) urmată la 4–6 ore de administrări repetate a 0,25–0,5 mg (1/2 –1 fiolă) până la obținerea efectului dorit sau atingerea dozei totale.

În cazuri de mai mică gravitate se poate face digitalizare orală administrând doza de încărcare *per os* (tablete a 0,25 mg) 4–8 tablete în 3–4 prize în 24 de ore. Întreținerea (tratamentul cronic) se face pe cale orală cu o doză medie de 0,25–0,5 mg (1–2 tablete) zilnic. Realizarea de pauze săptămânal (de 1–2 zile) nu este recomandabilă deoarece eliminarea rapidă a produsului duce la dedigitalizare.

7. **Supradozajul digitalic (efectul toxic).** Problema majoră a tratamentului digitalic este fereastra terapeutică deosebit de mică, la unii bolnavi fenomenele de supradozaj apărând înaintea celor benefice terapeutic.

Se admite că la niveluri serice de digoxină de peste 1,5 ng/ml nu se obține un efect suplimentar inotrop, dar fenomenele toxice pot apărea și sub acest nivel, iar dozele de atingere a acestui nivel depind de factori individuali.

a) *Sensibilitatea individuală la digitalice.* La o persoană sănătoasă cardiac administrarea unei doze mari de digitalice (de exemplu în scop suicid) produce fenomene toxice extracardiace, tulburări de conducere atrioventriculare și sinoatriale, dar nu fenomenele de supradozaj cunoscut la bolnavii cardiaci. De altfel sunt tolerate doze care produc niveluri serice foarte mari (10 și peste 10 ng/ml).

Bolile cardiace produc un grad de instabilitate electrică prin alungirea fibrelor miocardice, ischemie focală, fibroză, peste care se suprapune efectul electrofiziologic al digitalicelor. Astfel manifestările aritmice de „supradozaj", potențial periculoase, pot să apară la doze mici de drog.

Vârsta reduce funcția renală și astfel poate să ducă la creșterea nivelului seric al digitalicelor la doze „uzuale".

Bolile pulmonare însoțite de insuficiență respiratorie, prin hipoxie, produc instabilitate electrică cardiacă și pot induce și favoriza aritmiile de „supradozaj" digitalic, chiar la doze mici de drog.

Bolile tiroidiene modifică timpul de înjumătățire a digitalicelor (hipotiroidia îl alungește și hipertiroidia îl scurtează) și sensibilitatea organelor țintă la acțiunea digitalei. În hipertiroidie crește densitatea receptorilor digitalici și astfel dozele de drog eficace trebuie mărite: hipotiroidia se caracterizează printr-o creștere a sensibilității la drog.

Modificările echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, frecvent întâlnite la cardiaci datorită atât bolii cât și tratamentelor (în primul rând cel diuretic), modifică sensibilitatea la digitală, mai ales față de efectele electrofiziologice. Hipopotasemia are efect aritmogen și deprimă conducerea atrioventriculară.

b) *Interacțiuni medicamentoase.* Bolnavii în insuficiență cardiacă au deseori boli asociate și primesc multiple tratamente. Acestea pot diminua sau accentua efectul digitalicelor.

Colestiramina și alcalinele interferă cu absorbția digitalicelor și cresc necesarul de drog. Același efect, prin mecanism necunoscut, îl au neomicina, sulfasalazina și PAS. Întreruperea acestor droguri cu menținerea dozei de digitalic poate duce la supradozaj. Chinidina, propafenona, blocanții calcici, amiodarona, spironolactona cresc concentrația serică a digoxinei, ca și eritromicina și tetraciclina. Administrarea lor la un bolnav digitalizat favorizează supradozajul și impune reducerea dozelor de digitală.

c) *Manifestările clinice.* Descrise încă de Withering, manifestările clinice ale supradozajului digitalic pot fi grupate în: cardiace, gastrointestinale și neurologice.

Manifestările cardiace cuprind în primul rând tulburările de ritm și conducere, practic orice aritmie putând apărea ca expresie a supradozajului. Mai frecvente și caracteristice sunt la nivel atrial: bradicardia sinusală și blocul sinoatrial; la nivel atrioventricular: blocul atrioventricular, tahicardia joncțională neparoxistică și tahicardia paroxistică supraventriculară cu frecvență mare (tahisistolia atrială a autorilor francezi) cu bloc 2/1; la nivel ventricular extrasis-

tolia, mai ales sistematizată (bi- şi trigeminism), dar şi tahicardia şi fibrilaţia ventriculară.

Mecanism. Probabilitatea apariţiei tulburărilor de ritm „digitalice" şi gravitatea lor sunt proporţionale cu gravitatea bolii cardiace subiacente.

Manifestările gastrointestinale constau în anorexie, greţuri, vărsături, diaree şi dureri abdominale.

Manifestările neurologice cuprind cefalee, dureri nevralgice, astenie, parestezii, stări confuzive şi, rareori, delir sau convulsii. Manifestări vizuale, ca vederea cu halou sau colorată, fac parte din aceeaşi categorie.

Sunt citate, de asemenea, rare *reacţii alergice* (purpură, trombocitopenie) şi, fără a fi manifestare de supradozaj, ginecomastia.

d) **Tratamentul.** Supradozajul cu manifestări uşoare (sau exclusiv extracardiace) răspunde la oprirea temporară a drogului, cu reluarea tratamentului cu doze mai mici, după dispariţia simptomelor.

Prezenţa aritmiilor poate impune un tratament specific.

În prezenţa hipopotasemiei se indică administrarea de potasiu, cu menţiunea că administrarea de rutină sau fără controlul potasemiei poate duce la hiperpotasemie, care este mult mai gravă în consecinţe. De asemenea se contraindică administrarea de potasiu la bolnavii cu bloc atrioventricular.

Dintre antiaritmice se recomandă fenitoina şi xilina, care nu afectează conducerea atrioventriculară. Fenitoina se poate administra intravenos lent 100 mg în 5 min, repetat, sau doza de încărcare orală 1 000 mg (1 tabletă are 100 mg), urmată de doza de întreţinere orală de 300–400 mg/zi. Lidocaina se administrează intravenos în dozele uzuale în aritmiile ventriculare.

Tratamentul electric (şocul electric extern) este contraindicat, dar poate fi folosit – cu intensităţi mici 50–100 waţi – ca o ultimă măsură în aritmiile ventriculare cu pericol vital imediat (tahicardie şi fibrilaţie ventriculară) dacă alte metode au rămas ineficiente.

În intoxicaţiile foarte grave s-au încercat dializa extracorporeală, hemoperfuzia extracorporeală prin coloane cu anticorpi antidigitalici şi, cel mai modern, administrarea de anticorpi antidigitalici intacţi sau fragmentul Fab. Ultima metodă are o eficacitate verificată.

B. TONICARDIACELE NEDIGITALICE

Mai multe familii medicamentoase au efecte inotrop pozitive care au fost utilizate în terapeutica insuficienţei cardiace şi care au indicaţii speciale.

1. *AMINELE SIMPATOMIMETICE*

Toţi membrii acestei familii au un pronunţat efect inotrop pozitiv datorat β stimulării miocardice. Utilizarea clinică este limitată de efectul aritmogen, de cel vascular şi de necesitatea administrării parenterale. De asemenea administrarea prelungită produce toleranţă prin internalizarea receptorilor de membrană *(„down-regulation")*. În utilizare clinică se află ca reprezentanţi principali dopamina şi dobutamina.

a) **Dopamina** este o catecolamină endogenă cu efecte variate cardiovasculare, mediate prin mai multe tipuri de receptori. Afinitatea acestor receptori pentru drog este diferită şi deci efectele sunt dependente de doză. Doze i.v. sub

2 μg/kg/min dau vasodilatație renală, mezenterică și coronariană stimulând exclusiv receptorii specifici D1-dopaminergici care activează adenilciclaza și cresc concentrația intracelulară de AMP ciclic. Doze între 2 și 5 μg/kg/min au efect inotrop pozitiv și efect vascular vasodilatator prin stimularea și a receptorilor β1. Doze peste 5 μg/kg/min au pe lângă efectul inotrop și efect vasoconstrictor sistemic cu creșterea tensiunii arteriale. Acest efect pare a se datora stimulării receptorilor α adrenergici, dar și a celor serotoninergici.

Drogul poate fi administrat numai intravenos, în perfuzie, și se folosește în insuficiența cardiacă acută sau mai rar în cea cronică: pentru depășirea unei perioade mai dificile, perfuzii cu doze mici de dopamină, 1–3 zile, în insuficiențele cardiace severe, prin disfuncție sistolică. În insuficiența cardiacă acută (postinfarct sau chirurgie cardiacă), fără șoc, se preferă dozele mici care asigură efect inotrop și o bună perfuzie viscerală (inclusiv coronară) prin efect vasodilatator. Se administrează inițial o perfuzie cu 1–2 μg/kg/min și doza se crește progresiv în funcție de efectul dorit, fără a depăși 5 μg/kg/min.

În șocul cardiogen, în care se urmărește și efectul vasoconstrictor, se administrează doze mai mari (până la 20–30 μg/kg/min), dar cu eficiență moderată și efecte secundare multiple. Efectele secundare nedorite sunt datorate stimulării simpatice excesive (greață, vărsături, tahicardie, aritmii, dureri anginoase, creștere tensională) și cedează rapid la oprirea administrării.

Administrarea paravenoasă poate induce ischemie severă locală, cu necroză tisulară.

b) **Dobutamina** are o structură similară dopaminei de care diferă prin existența unui al doilea nucleu aromatic în poziția amino. Nu acționează pe receptorii dopaminergici, ci numai direct pe cei α și β adrenergici, fără a stimula eliberarea de catecolamine endogene. Drogul este un amestec a două forme stereoizomerice cu acțiuni diferite pe receptori, acțiunea globală fiind dată de sumarea efectelor fiecărei forme. Efectul inotrop pozitiv este mai intens decât cel cronotrop, respectiv creșterea contractilității este mai importantă decât creșterea automatismului și capacitatea de a induce aritmii.

Dozele uzuale sunt cuprinse între 2,5 și 10 μg/kg/min în perfuzie. Indicația terapeutică este reprezentată de insuficiența cardiacă acută secundară infarctului miocardic sau postchirurgie cardiacă și de insuficiența cardiacă cronică, pentru tratamentul de scurtă durată a unor acutizări reversibile.

Ca efecte secundare nedorite se menționează creșteri tensionale (mai ales la hipertensivi), tahicardie și tulburări de ritm, rapid reversibile la oprirea perfuziei.

c) **Alte amine simpatomimetice.** *Dopexamina* este o amină simpatomimetică neintrată în uzul clinic general, cu efect β 2 și dopaminergic și fără efect β 1 și α adrenergic. Acțiunea principală este vasodilatația, în primul rând renală și splanhnică.

Xamoterolul este un β-blocant cu efect β 1 agonist care este activ oral. Are un efect inotrop pozitiv moderat, dar produce internalizarea receptorilor *(down-regulation)* și, în studii clinice, a dus la creșterea semnificativă a mortalității (de circa 3 ori față de bolnavii netratați), ceea ce a determinat abandonarea sa.

2. INHIBITORII FOSFODIESTERAZEI

Substanțele din această categorie inhibă fosfodiesteraza III, enzimă membranară care inactivează AMP ciclic. Creșterea concentrației intracelulare a AMP ciclic duce la creșterea inotropismului miocardic și produce vasodilatație. Efectul inotrop pozitiv și vasodilatator a făcut ca această clasă de droguri să fie teoretic utilă în tratamentul insuficienței cardiace.

În această clasă sunt cuprinși derivați chimici din familiile bipiridine (amrinona și milrinona), imidazoli (enoximona) și piridazinone (pimobendan).

a) **Bipiridinele–amrinona și milrinona.** În condiții experimentale ambele substanțe cresc forța și viteza de contracție a fibrelor miocardice, efect care este aditiv celui digitalic. De asemenea relaxează musculatura vasculară și bronșică. În aplicarea clinică ameliorează indicii de performanță cardiacă la bolnavii cu insuficiență (cresc volumul bătaie, indexul cardiac și scad presiunea telediastolică și rezistența vasculară sistemică și pulmonară). Efectele sunt rapid reversibile la oprirea administrării. În studii controlate nu s-au dovedit superioare digitalicelor în tratamentul pe termen lung; ele sunt însă aritmogene și în studiul PROMISE – 1991, s-au dovedit a produce o creștere semnificativă a mortalității generale – 28%, a mortalității cardiovasculare – 34% și a celei subite – 69%. Din aceste motive nu sunt incluse în tratamentul cronic al insuficienței cardiace.

Amrinona este acceptată în tratamentul (intravenos) al insuficienței acute refractare. Posologia cuprinde administrarea unui bolus de 0,75 μg/kg, urmat de perfuzia a 5–10 μg/kg/min, fără a depăși 10 mg/kg în 24 ore.

Efectele secundare includ intoleranță digestivă, hepatotoxicitate, febră și trombocitopenie, ultima în special pentru amrinonă.

b) **Imidazolicele – enoximona.** Deși diferită chimic, enoximona are aceleași acțiuni ca și bipiridinele și a fost utilizată în administrarea intravenoasă în insuficiența cardiacă acută (în special în chirurgia cardiacă). Deși nu există studii clare controlate, drogul pare a avea aceleași limitări ca și bipiridinele în administrarea cronică orală.

c) **Piridazinonele – pimobendanul.** Activ oral, pare a asocia la efectul blocant al fosfodiesterazei un efect de sensibilizare a miofibrilelor la calciu. Este încă în stadiul experimental, fără a exista date certe privind utilitatea clinică și, mai ales, lipsa unor efecte secundare nocive. Nu există studii controlate privitoare la prelungirea supraviețuirii, după administrarea prelungită a pimobendanului.

DIURETICELE

Rinichiul este unul dintre organele centrale în fiziopatologia insuficienței cardiace, fiind atât ținta acțiunilor multor mecanisme hormonale și hemodinamice de reglare și compensare cronică, cât și la originea inițierii unora din aceste mecanisme hormonale.

Influențele neurohormonale și hemodinamice renale în insuficiența cardiacă au ca urmare retenția de sodiu și apă, cu creșterea volumului extracelular, a presiunii de umplere ventriculare, a presiunii venoase și apariția edemelor. Aceste modificări duc la creșterea presarcinii, cu punerea în acțiune a meca-

nismului Frank-Starling, creşterea contractilităţii şi menţinerea debitului cardiac. În timp însă şi prin depăşirea limitelor, acest mecanism compensator duce la dilatare cardiacă progresivă, expansiune marcată a volumului lichidian extracelular, extra- şi intravascular şi apariţia manifestărilor congestive ale insuficienţei cardiace – staza şi edemul.

Medicaţia diuretică determină în insuficienţa cardiacă mobilizarea edemelor şi pierderea de apă şi electroliţi ducând în acest fel la scăderea presiunii de umplere ventriculară şi ameliorarea simptomatologiei congestive. Uneori însă, reducerea importantă a presiunii de umplere poate duce la scăderea debitului cardiac cu toate consecinţele sale pe circulaţiile regionale.

Clasificarea, modul de acţiune şi farmacologia diureticelor sunt prezentate în capitolul privitor la hipertensiunea arterială.

În insuficienţa cardiacă uşoară şi medie diureticele reprezintă o intervenţie terapeutică de bază, uneori singura necesară, iar în formele severe diureticele fac parte obligatoriu din schema terapeutică. Efectul rapid le face foarte utile în formele acute de insuficienţă cardiacă (edemul pulmonar acut).

Vor fi prezentate în continuare numai particularităţi ale acţiunii diureticelor şi indicaţii în insuficienţa cardiacă.

a) **Diureticele de ansă.** Diureticele de ansă sunt cei mai puternici agenţi diuretici în uz curent. În afara puternicei acţiuni de creştere a excreţiei de sodiu (până la 20% din sodiul filtrat în administrare acută) reprezentanţii acestei categorii au şi acţiuni hemodinamice proprii. Furosemidul duce la venodilataţie, cu scăderea presiunii de umplere ventriculară, efect ce apare înainte de cel diuretic. Acest efect este datorat eliberării de renină din aparatul juxtaglomerular cu creşterea activităţii reninice plasmatice, şi creşterea, uneori semnificativă a rezistenţei sistemice. Angiotensina II formată secundar eliberării de renină stimulează eliberarea de prostaglandine ce stau la originea efectului venodilatator.

Dacă efectul venodilatator şi de scădere a presiunii de umplere sunt benefice, creşterea rezistenţei sistemice poate induce apariţia de simptome la bolnavi compensaţi dar cu funcţie sistolică liminară. Creşterea postsarcinii poate accentua efectul deficitului de irigare şi la bolnavii cu ischemie acută şi fără stază venoasă. Odată apărută însă insuficienţa cardiacă, în cadrul reacţiei hemodinamice compensatorii intră şi redistribuţia debitului cardiac cu creşterea importantă a rezistenţei sistemice. În aceste condiţii efectul venodilatator al diureticelor de ansă predomină, iar cel de creştere a rezistenţei devine nesemnificativ.

Drogurile din această familie sunt indicate în administrarea intravenoasă în insuficienţa cardiacă acută sau în acutizări severe ale insuficienţei cronice, în care domină creşterea presarcinii cu stază venoasă pulmonară importantă. Pe cale orală sunt indicate în toate formele de insuficienţă cardiacă cronică cu stază venoasă şi edeme.

Pot fi droguri de primă intenţie sau unicele folosite în cazuri în care utilizarea digitalicelor nu este indicată (infarct miocardic acut sau tulburări de conducere atrioventriculare) cu condiţia existenţei stazei venoase pulmonare sau sistemice.

Doza utilizată variază în funcţie de rezultatul obţinut. În general pentru furosemid (cel mai utilizat membru al familiei) se folosesc în insuficienţa

cardiacă doze între 40 şi 160 mg/zi. Au fost folosite şi doze mult mai mari (până la 4 g/zi), dar eficienţa lor este foarte discutabilă şi riscul reacţiilor toxice foarte mare.

Eficienţa diureticelor de ansă în tratamentul insuficienţei cardiace este variată. Membrii mai noi ai familiei – bumetanid şi piretanid – sunt mai puternic diuretici la greutate egală faţă de furosemid.

Acidul etacrinic este mai puternic ototoxic şi de aceea are utilizare mai restrânsă.

b) **Diureticele tiazidice.** Familia tiazidicelor este reprezentată de numeroşi compuşi având la bază nucleul benzotiadiazidic şi ca loc de acţiune tubul contort distal.

Reducerea filtrării glomerulare, ca şi reabsorbţia de sodiu în segmente proximale, le limitează activitatea.

Efectul diuretic se instalează în circa o oră după administrare şi este de durată variabilă, în funcţie de preparat (de exemplu timpul de înjumătăţire este de aproximativ 2 ore pentru clorotiazidă şi 44 de ore pentru clortalidon). Administrarea orală şi durata relativ mai lungă a unei acţiuni diuretice mai puţin intense ca cea a diureticelor de ansă, dau tiazidicelor o indicaţie preferenţială în tratamentul insuficienţei cardiace cronice uşoare sau medii. Dozele zilnice de nefrix în tratamentul insuficienţei cardiace cronice sunt de 25–50 mg; în raport cu gradul retenţiei hidrosaline, tiazidicele se pot administra zilnic, sau 4–5 zile pe săptămână.

c) **Diureticele care economisesc potasiu.** Aceste tipuri de diuretice au o activitate limitată, în utilizare izolată, în insuficienţa cardiacă fiind folosite în asociere cu celelalte categorii de diuretice.

d) **Asocieri de diuretice.** Pentru tratarea edemelor refractare sau minimalizarea unor efecte nedorite se utilizează deseori asocieri de diuretice. Nu se fac asocieri din aceeaşi clasă, dar se pot face multiple asocieri din clase diferite de diuretice.

– Asocierea diureticelor de ansă cu cele tiazidice este permisă şi eficace în cazul unor edeme refractare, efectul lor fiind sinergic. Asocierea comportă riscul inducerii unor perturbări electrolitice importante, în primul rând al hipopotasemiei, ceea ce implică controlul strict al concentraţiei plasmatice ionice.

– Asocierea diureticelor de ansă sau tiazidice cu diureticele care economisesc potasiu are ca scop limitarea dezechilibrului electrolitic indus de primele categorii. Asocierea, cu potenţare reciprocă, impune controlul electrolitic pentru a preveni hiperpotasemia. Din această grupă, asocierile cele mai larg răspândite sunt între furosemid şi spironolactonă, nefrix şi spironolactonă, nefrix şi amilorid. În cazuri deosebite se pot asocia şi diuretice de ansă cu tiazidice şi cu diuretice care economisesc potasiu.

– Asocierea diureticelor de ansă cu inhibitori ai anhidrazei carbonice este destul de rar folosită; ea constă în administrarea lor alternativă. Inhibitorii anhidrazei carbonice (exemplu acetazolamida) induc acidoză prin pierderea renală de bicarbonaţi şi sunt utili în corectarea alcalozei hipocloremice datorate diureticelor de ansă. Indicaţia principală a acestei asociaţii este cordul pulmonar cronic decompensat.

e) **Efecte secundare şi nedorite ale diureticelor în tratamentul insuficienţei cardiace.** Deşi este în general bine suportat tratamentul diuretic poate induce diferite efecte secundare, dintre care unele sunt potenţial periculoase.

Tulburările metabolismului hidroelectrolitic. Prin acţiunea lor la nivel renal toate diureticele perturbă echilibrul hidroelectrolitic; în funcţie de modul propriu de acţiune, starea bolnavului, medicaţia şi regimul asociate, pot apărea foarte variate tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice. Bolnavul cu insuficienţă cardiacă are, de regulă, o instabilitate electrică cardiacă secundară bolii de fond şi care este potenţată de medicaţia urmată (digitală, antiaritmice, diuretice etc.). În aceste condiţii el este mult mai sensibil la perturbările, chiar mici, ale echilibrului hidroelectrolitic la care poate răspunde cu tulburări grave de ritm sau conducere, cu risc vital.

Hipopotasemia este poate cea mai frecventă diselectrolitemie indusă de diureticele de ansă şi de tiazidice. Gradul hipopotasemiei este dependent de doză, de durata şi continuitatea administrării, de hiperaldosteronismul secundar şi de aportul sodic alimentar. Hipopotasemia favorizează creşterea automatismului şi aritmogeneza. De aceea este obligatorie monitorizarea nivelului potasiului seric la bolnavii care primesc tratament diuretic intens, şi suplimentarea de potasiu oral sau adăugarea unui diuretic care economiseşte potasiu, la bolnavii la care se evidenţiază hipopotasemie. Asocierea de rutină a potasiului nu este indicată, dat fiind riscul hiperpotasemiei (vide infra); suplimentarea intravenoasă trebuie făcută numai sub control strict de laborator, în cazuri de urgenţă.

Hiperpotasemia poate apărea relativ frecvent ca urmare a suplimentării necontrolate cu săruri de potasiu, a acţiunii diureticelor care economisesc potasiu, a oliguriei şi a insuficienţei renale coexistente. Inhibitorii enzimei de conversie, cei ai prostaglandinsintetazei, betablocantele favorizează apariţia hiperpotasemiei. Hiperpotasemia este potetenţial mai periculoasă şi are un tratament dificil, comportând dializă sau aşteptarea eliminării spontane a excesului ionic. Riscul ei vital real face să fie contraindicată suplimentarea de potasiu de rutină şi fără un control al ionogramei.

Hipomagneziemia (magneziu seric sub 1,6 mEq/l) este probabil frecventă, mai ales la bolnavii care primesc tratament diuretic cronic şi sunt carenţaţi şi alimentar (bătrâni, subnutriţi). Deficitul de magneziu contribuie la apariţia aritmiilor şi necesită corecţie prin administrare orală.

Hiponatremia complică tratamentul diuretic cronic la bolnavi care consumă cantităţi mari de apă. Apariţia ei are o valoare prognostică severă, fiind corelată cu creşterea mortalităţii. Formele uşoare răspund la restricţie hidrică, iar formele severe (Na^+ sub 120 mEq/l) necesită administrare controlată de sodiu şi diuretice.

Tulburările metabolismului glucidic. Diureticele tiazidice au ca efect scăderea toleranţei la hidraţii de carbon, cu apariţia diabetului manifest tip II la bolnavii predispuşi.

Tulburările metabolismului lipidic. Diureticele tiazidice produc o creştere mică (în jur de 5%) a nivelului seric al colesterolului şi trigliceridelor. Această creştere ar putea avea efect aterogen la bolnavii coronarieni, ceea ce impune verificarea nivelului seric al lipidelor, respectarea unei diete hipolipemiante şi, în cazuri speciale, tratament medicamentos hipolipemiant.

Scăderea eliminării de uraţi. Toate diureticele scad competitiv eliminarea tubulară a acidului uric şi pot provoca hiperuricemie la bolnavii predispuşi. Rareori însă este indicat un tratament cu alopurinol sau cu droguri uricozurice.

VASODILATATOARELE

Insuficienţa cardiacă reprezintă o scădere a debitului cardiac percepută de organism ca o scădere a volemiei eficace. În afara declanşării mecanismelor de restabilire a volemici (retenţia hidrosodată) se activează şi mecanisme de redistribuţie a debitului cardiac. Aceste mecanisme asigură menţinerea irigaţiei organelor vitale, a tensiunii arteriale, dar cresc rezistenţa periferică (postsarcina). Acest efect, mediat prin vasoconstricţie atât în teritoriul de rezistenţă (arteriolar) cât şi în cel de capacitate (venos), impune o sarcină crescută asupra cordului insuficient şi îi accentuează astfel deficitul. Corectarea acestui mecanism compensator atunci când depăşeşte limitele de adaptabilitate este substratul fiziopatologic al tratamentului vasodilatator în insuficienţa cardiacă.

Venodilatatoarele crescând volumul vaselor de capacitate conduc, în insuficienţa cardiacă, la scăderea presarcinii, deci a presiunii de umplere, cu diminuarea simptomelor dependente de staza pulmonară şi sistemică, iar *arteriolodilatatoarele* scad rezistenţa la ejecţie şi deci permit unui cord insuficient să-şi crească debitul, cu acelaşi grad de contractilitate.

Clasificarea, modul de acţiune şi proprietăţile farmacologice ale vasodilatatoarelor sunt prezentate în capitolul de terapie a hipertensiunii arteriale.

a) **Eficienţa tratamentului vasodilatator în insuficienţa cardiacă.** Administrarea de *venodilatatoare* la un subiect fără insuficienţă cardiacă duce la scăderea presarcinii şi poate avea ca urmare o scădere a debitului cardiac, care poate fi uneori simptomatică (de exemplu hipotensiunea arterială indusă de nitraţi). Un efect similar poate fi observat la bolnavii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu diuretice, la care tratamentul precedent a normalizat presiunile de umplere. Prin contrast, la bolnavii cu presiuni de umplere ridicate, administrarea de venodilatatoare duce la scăderea presarcinii, cu menţinerea debitului cardiac şi diminuarea simptomelor şi semnelor de stază.

Arteriolodilatatoarele scad rezistenţa periferică şi permit mărirea debitului cardiac al bolnavului cu insuficienţă, fără o reducere importantă a tensiunii arteriale, spre deosebire de subiectul normal la care induc tahicardie şi creştere a consumului miocardic de oxigen secundar scăderii tensionale. Arteriolodilatatoarele duc la diminuarea simptomatologiei legate de debitul mic cardiac.

În afara acestor evidente ameliorări simptomatice, studiile mari controlate, publicate în ultimii 10 ani, au demonstrat un efect benefic al tratamentului vasodilatator asupra speranţei de viaţă a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă. Prima asemenea observaţie a fost publicată în 1986 ca urmare a studiului cunoscut sub numele de VHeFT–I. Acest studiu a demonstrat o reducere a mortalităţii cu aproximativ 38% la 1 an la bolnavii echilibraţi cu tratament digitalo-diuretic care au primit şi o asociaţie de hidralazină şi isosorbiddinitrat, faţă de cei care au primit după echilibrarea digitalo-diuretică placebo sau prazosin. Acest efect benefic s-a menţinut la supravegherea ulterioară (în studiul menţionat până la 5 ani). Ulterior, numeroase alte studii (CONSENSUS, VHeFT–II, SOLVD) au demonstrat acelaşi efect la toate clasele NYHA de insuficienţă cardiacă şi la variate droguri, în primul rând la blocante ale enzimei de conversie.

b) **Indicaţii şi contraindicaţii.** Tratamentul vasodilatator este indicat în insuficienţele cardiace prin scăderea contractilităţii, în insuficienţele datorate sau asociate cu regurgitări valvulare. În aceste cazuri beneficiază bolnavii cu

presiuni de umplere crescute, semne de stază pulmonară sau asocierea de stază și debit scăzut.

Tratamentul vasodilatator are o indicație limitată sau este contraindicată la bolnavii cu insuficiența cardiacă secundară unor stenoze valvulare (dilatația vasculară nu poate conduce la creșterea debitului, datorită obstacolului mecanic); la cei cu tensiune arterială scăzută (dilatația vasculară poate duce la hipotensiune inacceptabilă) sau la cei cu presiune de umplere normală (vasodilatația poate determina scăderi ale debitului cardiac).

c) **Selecția drogurilor și scheme de administrare.** Mai multe tipuri de substanțe vasodilatatoare au fost utilizate în tratamentul insuficienței cardiace: nitrații și substanțele înrudite, hidralazina, blocanții enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții calcici, alfa-blocantele etc.

Inhibitorii enzimei de conversie sunt fără îndoială categoria de vasodilatatoare cea mai utilizată astăzi, în primul rând datorită efectului dovedit de scădere a mortalității, dar și ca urmare a evidentei ameliorări simptomatice pe care o produc. Acțiunea se bazează atât pe scăderea formării de angiotensină II, cât și pe creșterea nivelului seric al unor substanțe vasodilatatoare (bradikinina, unele prostaglandine).

Inhibitorii enzimei de conversie duc la o scădere a presiunii de umplere ventriculare (pentru ambii ventriculi în insuficiența globală), o creștere a debitului cardiac cu creșterea irigației musculare și renale. Aceste substanțe nu induc creșterea ritmului cardiac secundar scăderii tensionale și nu au efect negativ asupra consumului de oxigen miocardic.

Administrarea se începe, pentru toate preparatele, cu o posologie mică pentru testarea toleranței (scădere tensională, efecte secundare), doza crescându-se progresiv în funcție de eficiență și toleranță către o doză optimă teoretică.

În prezent există un număr foarte mare de droguri aparținând acestei clase, dar mai folosite sunt:

– *captoprilul* – are o durată de acțiune de 6–8 ore, ceea ce impune administrarea de 2–3 prize în 24 de ore. Tratamentul se începe cu 12,5 mg per priză (1/2 tb a 25 mg) și se crește progresiv, doza optimă fiind de 75–150 mg/zi (3–6 tb.);

– *enalaprilul* – are o durată de acțiune de 12–24 de ore, ceea ce permite administrarea în priză unică zilnică. Doza inițială recomandată este de 2,5 mg, iar cea optimă de 10–30 mg/zi;

– *lisinoprilul* – are o durată de acțiune similară enalaprilului, tratamentul începându-se cu 5 mg/zi și doza optimă fiind cuprinsă între 20 și 40 mg/zi, în priză unică.

Inhibitorii enzimei de conversie au câteva *efecte secundare*, mai ales la bolnavii cu disfuncție miocardică și care trebuie urmăriți activ:

– Scăderea tensională, care apare în cazul indicațiilor discutabile sau la bolnavii care au primit anterior doze mari de diuretice; hipotensiunea arterială poate fi o cauză de limitare a dozei sau de oprire a tratamentului. În general nu se administrează la niveluri de TA sistolică sub 100 mmHg.

– Insuficiența renală, dacă preexistă, impune o prudență deosebită în administrare, deoarece acesta o poate agrava sau chiar determina. Sunt în special predispuși bolnavii cu diabet zaharat, hiponatremie sau hiperreninemie. Probele funcționale renale trebuie regulat monitorizate, alterarea lor impunând întreruperea tratamentului.

– Hiperpotasemia poate apărea la bolnavii care primesc şi diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu; această asociere este contraindicată.

– Proteinuria poate apărea, în special, la bolnavii cu nefropatii parenchimatoase ignorate. Proteinuria minimă poate fi însă o manifestare de stază în insuficienţa cardiacă.

– Neutropenia este o complicaţie rară, ce apare mai ales la bolnavii cu colagenoze sau nefropatii.

– Erupţiile alergice sunt o complicaţie relativ minoră, ca şi pierderea gustului şi dispar la oprirea tratamentului, uneori fără să apară la reluarea lui.

– Tusea seacă, deseori nocturnă, poate impune scăderea dozei sau chiar întreruperea tratamentului.

Nitraţii şi alte vasodilatatoare. În insuficienţele cardiace acute, în special cele complicând un puseu hipertensiv, infarctul miocardic acut, insuficienţele valvulare acute, *nitroprusiatul de sodiu* este foarte util în administrarea intravenoasă.

Tratamentul se începe cu 10 μg/min în perfuzie, cu creşteri cu 5–10 μg/min la 5 minute, fără a se depăşi doza de 300 μg/min.

Hipotensiunea, necesitatea administrării strict intravenoase şi posibilitatea intoxicaţiei cu cianură sunt complicaţiile şi elementele limitative ale terapiei.

Nitroglicerina intravenos, perlingual sau cutanat reprezintă o posibilitate terapeutică în insuficienţele acute ventriculare stângi cu stază pulmonară.

Isosorbiddinitratul (peroral 30–240 mg/zi) este util în insuficienţa cardiacă cronică, mai ales în combinaţie cu hidralazina. Această combinaţie este prima pentru care s-a dovedit acţiunea de scădere a mortalităţii.

Hidralazina este un vasodilatator direct arteriolar care este util la bolnavii cu rezistenţă periferică crescută, regurgitări valvulare (scade fracţia regurgitată prin scăderea postsarcinii şi favorizarea ejecţiei) sau cardiomegalie. Administrată singură induce tahicardie şi poate creşte consumul de oxigen miocardic, agravând angina pectorală. Doza uzuală variază între 75 şi 400 mg/zi. Între efectele secundare se numără intoleranţa digestivă, febra şi sindromul lupic. Acesta din urmă apare numai după doze mari (peste 200 mg/zi), nu comportă afectare renală şi cedează la oprirea tratamentului.

Blocanţii calcici au fost încercaţi în tratamentul insuficienţei cardiace, dar utilitatea lor este limitată de efectul inotrop negativ care le face contraindicate. Un alt motiv de neindicare este faptul că duc la stimulare simpatică, ceea ce poate avea un efect negativ asupra supravieţuirii bolnavilor, în administrarea cronică.

BLOCANŢII BETAADRENERGICI

Waagstein şi colab. au publicat primii în 1975 rezultate favorabile după tratament betablocant la bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei primitive dilatative. Substratul fiziopatologic al acestui tratament este blocarea farmacologică a efectului supraactivării simpatice care ar fi responsabilă de agravarea continuă a insuficienţei cardiace, alterarea progresivă a fibrelor miocardice şi în final a prognosticului vital.

Mai multe studii controlate tind să confirme această ipoteză, tratamentul betablocant ducând la ameliorări simptomatice şi mai ales la prelungirea supravieţuirii.

Din datele actuale acest tratament trebuie folosit în cazuri speciale de insuficiență cardiacă produsă de cardiomiopatii dilatative.

Tratamentele cu betablocante parțial agoniste (de exemplu xamoterol) au dus la creșterea mortalității.

TRATAMENTE MECANICE ȘI CHIRURGICALE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Progresele chirurgiei cardiace au făcut să apară și posibilități specifice pentru insuficiența cardiacă. Nu ne referim la tratamentul chirurgical al bolilor cauzale ale insuficienței cardiace (cardiopatie ischemică, valvulopatii, cardiopatii congenitale etc.).

a) **Balonul de contrapulsație** este o metodă terapeutică utilă în insuficiența ventriculară stângă acută, în primul rând în cea datorată unui defect acut potențial corectabil chirurgical (rupturi miocardice – sept, pilieri). Principiul este introducerea unei sonde prevăzute cu un balonaș în aorta proximală. Balonul este conectat la un sistem stimulat de electrocardiogramă care îl umflă în diastolă și îl dezumflă în sistola ventriculară. Astfel, balonașul prin dezumflare scade postsarcina în timpul sistolei și prin umflare asigură o presiune diastolică intraaortică crescută, cu ameliorarea perfuziei periferice, în special coronariene.

Indicația este limitată la cazurile acute menționate, ca o posibilitate de a asigura supraviețuirea până la realizarea unei corecții chirurgicale definitive.

b) **Contrapulsația externă** se bazează pe același principiu, protezarea circulatorie fiind asigurată de dispozitive care comprimă segmente periferice (membrele inferioare). Indicațiile sunt aceleași ca la balonul de contrapulsație, dar eficiența este mai mică.

c) **Transplantul cardiac** reprezintă metoda cea mai eficientă de tratament al insuficiențelor cardiace grave, în special urmare a cardiomiopatiei dilatative și cardiopatiei ischemice. Limitarea metodei este legată de disponibilitatea limitată de corduri transplantabile, de probleme de histocompatibilitate, de necesitatea imunosupresiei și de îmbolnăvirea cordului transplantat.

În insuficiența cardiacă secundară unor boli pulmonare sau cu determinare pulmonară severă, se practică transplantul cord-plămân.

d) **Mioplastia miocardică** încearcă creșterea contractilității cordului prin utilizarea mușchiului *latissimus dorsi*. Acest mușchi are un pedicul neurovascular lung, care îi permite mobilizarea. Inițial mușchiul este condiționat prin stimulare electrică ritmică pentru a-și modifica proprietățile și a putea avea rezistență la oboseala necesară efortului de durată. Ulterior, mușchiul se introduce intratoracic și în funcție de procedeu se învelește în jurul inimii sau se utilizează ca un petec pentru o porțiune de perete anevrismal excizată. Stimularea lui ritmică este realizată de un stimulator declanșat de activitatea electrică cardiacă.

Metoda, cu aplicare încă limitată, este indicată în primul rând în insuficiența cardiacă postinfarct.

e) **Cordul artificial** este o metodă încă experimentală, utilă teoretic în insuficiența cardiacă terminală. Au fost realizate mai multe modele care au fost implantate pentru a permite supraviețuirea până la transplantul cardiac. Este posibil ca modele perfecționate de cord artificial să reprezinte, în viitor, o metodă terapeutică cronică utilă.

CAPITOLUL IV

EDEMUL PULMONAR ACUT

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. V. PÂRVU

Edemul pulmonar acut hemodinamic sau cardiogen (EPA) este o formă paroxistică, uneori fulminantă, de dispnee severă datorită acumulării excesive de lichid interstițial și pătrunderii sale în alveole, printr-o afecțiune care produce o presiune capilară pulmonară excesivă. Cauza principală a EPA este o disfuncție cardiacă stângă (ventriculară și/sau atrială), dar și alte condiții cardiocirculatorii care produc creșterea importantă a presiunii capilare pulmonare se pot găsi la originea EPA hemodinamic.

Spre deosebire de EPA cardiogen, în EPA noncardiogen, presiunea capilară pulmonară este normală, dar acumularea excesivă de lichid în interstițiu și alveole se produce datorită interesării altor factori fiziopatologici care reglează schimburile lichidiene la nivel pulmonar. Schimburile continui de apă și substanțe solubile din capilarul pulmonar spre interstițiu sunt normal reglate de 4 factori principali: presiunea hidrostatică, presiunea coloidosmotică, permeabilitatea endotelio-capilară și drenajul limfatic. În EPA cardiogen creșterea presiunii hidrostatice capilare reprezintă mecanismul patogenic principal, pe când în EPA noncardiogen ceilalți factori patogenici sunt operativi.

FIZIOPATOLOGIE

În mod normal membrana capilară este permeabilă numai pentru lichide și cristaloide. Acestea trec parțial în interstițiu datorită unui gradient de presiune transmembranar favorabil la polul arterial al capilarului. Presiunea de filtrare este rezultanta diferențelor dintre presiunile antagoniste hidrostatică și coloidosmotică intravasculare și acelorași presiuni antagoniste din interstițiu; presiunea coloidosmotică intravasculară se opune filtrării, cea interstițială o favorizează, prin fixarea apei pe proteine, în special pe albumine. Presiunea

coloidosmotică a plasmei este aceeaşi în tot organismul, în schimb presiunea coloidosmotică interstiţială prezintă unele variaţii, iar presiunile hidrostatice intravasculară şi interstiţială au variaţii importante.

La nivelul capilarului pulmonar, în clinostatism, presiunea hidrostatică la polul arterial este în medie de 8 mm (limite între 3–12 mmHg), căreia i se opune cea coloidosmotică, în medie de 25 mmHg. Pentru ca filtrarea să poată avea loc este necesară anularea celor 17 mmHg de presiune coloidosmotică necontracarată de presiunea hidrostatică. Aceasta se realizează prin existenţa presiunilor interstiţiale hidrostatică negativă de aprox. 11 mmHg în timpul inspiraţiei şi coloidosmotică de 6 mmHg (considerată egală cu cea a limfei pulmonare). Rezultă un gradient de presiune de filtrare mic, dar suficient pentru a permite trecerea lichidelor şi cristaloidelor în interstiţiu, posibil de-a lungul întregului ciclu respirator. Extravazatul este în cea mai mare parte vehiculat de limfă, restul fiind rezorbit la polul venos, unde presiunea hidrostatică intravasculară este mică.

Presiunea hidrostatică este influenţată semnificativ de gravitaţie. În ortostatism presiunea capilară pulmonară (PCP) hidrostatică la vârfurile plămânilor este de numai 3–4 mmHg, dar la baze atinge aprox. 20 mmHg şi chiar 30 mmHg în timpul efortului fizic. Întrucât presiunea hidrostatică interstiţială este mai puţin influenţată de gravitaţie rezultă că în ortostatism filtrarea este mică sau absentă la vârfuri şi net crescută la baze.

Presiunea gazului intraalveolar (nu şi presiunile parţiale ale O_2, CO_2 şi N) nu are variaţii apico-bazale, astfel încât capilarele pulmonare nu suferă modificări de compresie. În schimb, toate vasele extraalveolare sunt supuse variaţiilor presiunii intrapleurale, respectiv interstiţiale, a cărei tendinţă la pozitivare în sens apico-bazal este mai mică decât a celei de perfuzie. Consecinţa acestor comportamente diferite a presiunilor respective este o neomogenitate a fluxului sanguin (care creşte spre baze) şi o neomogenitate a raportului dintre ventilaţie şi perfuzie care se produce în poziţie ridicată.

În EPA hemodinamic se produce creşterea semnificativă şi relativ rapidă a presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar, ceea ce determină creşterea filtratului. Vasele limfatice se dilată, iar fluxul limfei creşte până la un maxim posibil, aproximativ de 10 ori cel normal (aprox. 20 ml/oră). Când capacitatea maximă de transport a vaselor limfatice este depăşită, lichidul extravazat începe să se acumuleze în interstiţiul pulmonar lax şi mai compliant, pe unde trec bronhiolele terminale, arteriolele şi venulele şi unde apar primele vase limfatice. Pe măsură ce filtratul se acumulează în bronhiolele terminale, venulele, arteriolele şi vasele limfatice suferă un proces de compresie. La un moment dat intestiţiul lax devine saturat şi nu mai este distensibil. Presiunea ridicată a lichidului din interstiţiul lax se transmite spaţiului interstiţial dens dintre capilarul pulmonar şi epiteliul alveolar. Dacă presiunea interstiţială depăşeşte un anumit grad, presiunea de inflaţie alveolară nu i se mai poate opune, iar joncţiunile strânse ale epiteliului alveolar cedează, se lărgesc şi lichidul din interstiţiul dens pătrunde în alveole, unde dislocă aerul şi sustrage o parte sau toată suprafaţa de schimb alveolar de la hematoză. Edemul alveolar se produce de obicei când presiunea hidrostatică din capilarul pulmonar o depăşeşte pe cea oncotică (25–28 mmHg). Lichidul transvazat este iniţial sărac în proteine. Efectele gravitaţiei determină formarea iniţială a edemului la baze unde presiunea hidrostatică este mai mare. Când presiunea hidrostatică intracapilară

este ridicată (35–40 mmHg), prin membrana bazală trec prin efracție și proteine și elementele celulare ale sângelui, care pot pătrunde și în alveole și pot apărea în expectorația bolnavului.

În general este nevoie de aprox. o jumătate de oră de PCP ridicată pentru a se produce edem alveolar; creșterile tranzitorii, ale PCP, chiar peste 30 mmHg (fapt obișnuit la cardiaci în timpul efortului fizic), nu duc de regulă la apariția edemului alveolar. Dacă creșterea PCP este bruscă și marcată (35–40 mmHg) dezvoltarea EPA se poate face și în câteva minute. EPA hemodinamic se produce mai ușor dacă ventriculul drept (VD) are o funcție sistolică normală, accentuând congestia și presiunea venoasă; apariția insuficienței cardiace drepte și a barajului arterial datorat hipertensiunii pulmonare reactive fac ca EPA să se producă mai greu. De asemenea, în staza pulmonară cronică însoțită de fibroză interstițială cu îngroșarea membranei alveolocapilare, PCP trebuie să crească mult (uneori peste 50 mmHg) pentru a se produce un EPA. Pe de altă parte, în prezența unor factori favorizanți, mai ales a hipoalbuminemiei și drenajului limfatic diminuat (ambii prezenți în insuficiența cardiacă congestivă cronică), EPA hemodinamic se produce mai ușor. Rezorbția lichidului ajuns în alveole necesită timp mai îndelungat decât extravazarea lui.

În plămânul edematos are loc o tulburare restrictivă și obstructivă, de diverse grade și o reducere a suprafeței de schimburi gazoase (cu efect de șunt dreapta-stânga). Componenta restrictivă, cea mai importantă, rezultă din descreșterea complianței pulmonare prin congestie vasculară, edem interstițial și diluția surfactantului. Creșterea rezistenței la flux predomină în căile aeriene mici și se datorează în special edemului de la acest nivel; factorul obstructiv poate fi manifestat clinic (bronhospasm) sau poate fi evidențiat prin scăderea variabilă a VEMS-ului. Reducerea suprafeței de schimburi gazoase și îngreunarea difuziunii gazelor datorită edemului interstițial contribuie substanțial la producerea hipoxemiei.

Tulburările obstructive și restrictive cresc travaliul respirator și tahipneea cu respirație ineficientă devin manifestări proeminente. Tahipneea, reducerea suprafeței de schimb gazos, dezechilibrul ventilație/perfuzie conduc la hipoxemie și hipocapnie, cu toate consecințele acestora. Dacă edemul alveolar este masiv, hipoventilația alveolară duce la hipercapnie și acidoză respiratorie. Centrul respirator este astfel stimulat maximal, iar travaliul tuturor mușchilor respiratori devine și el maxim, conștient și greu de suportat. Stimularea extremă a centrului respirator nu ameliorează semnificativ hematoza deoarece presiunea parțială a O_2 la nivel alveolar nu crește. Relativ tardiv apare oboseala mușchilor respiratori și un grad de acidoză lactică.

Tulburările respiratorii și cele gazometrice se însoțesc de o stimulare simpatică excesivă. Astfel, inotropismul cardiac crește în limitele rezervei cardiace existente și se produce tahicardie (sau tahiaritmie).

Eliberarea de epinefrină din suprarenale explică sudorația profuză, iar excesul de catecolamine, HTA de la debutul accesului și vasoconstricția periferică.

Hipoxemia severă și acidoza respiratorie și lactică pot contribui suplimentar la creșterea permeabilității membranei capilare și a celei alveolare. Prezența lichidului în alveole declanșează reflexul de tuse și constituie cauza ralurilor umede. Creșterea cantității de hemoglobină desaturată provoacă cianoză.

ETIOLOGIE

EPA hemodinamic poate surveni astfel în toate situațiile în care PCP crește excesiv și determină o creștere importantă a filtratului capilar, care se acumulează inițial interstițial și apoi și intraalveolar.

Principala condiție etiologică a EPA este *insuficiența ventriculară stângă* (IVS) acută produsă de infarctul miocardic acut, ischemia prelungită cu disfuncție postischemică (angina instabilă) sau cardiomiopatie ischemică (însoțită sau nu de anevrism ventricular). IVS poate fi însă urmarea unei leziuni valvulare aortice semnificative (stenoză și/sau insuficiență), unei leziuni valvulare acute, mitrale sau aortice (rupturi în prolaps valvular mitral, endocardite infecțioase etc.) sau unui salt hipertensiv sever pe un cord anterior modificat (hipertrofie și/sau ischemie). Disfuncția ventriculară stângă predominent sistolică, se găsește de asemenea la originea EPA din cardiomiopatii primitive sau secundare și în general în toate situațiile care implică pierderea de masă miocardică, ineficiența contracției cardiace sau supraîncărcarea miocardică acută prin volum sau rezistență. Complianța diminuată a VS (hipertrofie, ischemie tranzitorie) și disfuncția ventriculară diastolică, determină creșteri moderate ale PCP, dar nu EPA, atât timp cât funcția sistolică este prezervată.

Stenoza mitrală strânsă sau moderat-strânsă sau boala mitrală în care predomină stenoza reprezintă a doua cauză importantă de EPA, după IVS acută. Aici, hipertensiunea venoasă excesivă și constituirea EPA sunt favorizate de efort, supraîncărcări volemice, tahicardii sau tahiaritmii (de obicei cu pierderea pompei atriale) sau infecții respiratorii acute.

Hipertensiunea venoasă pulmonară, creșterea semnificativă a PCP, și posibil EPA, se întâlnesc în tromboza venoasă pulmonară, fie idiopatică (boală venoocluzivă pulmonară), fie secundară unor alte condiții patologice (LES, PAN, neoplazie). O astfel de etiologie trebuie luată în discuție în EPA de cauză aparent obscură.

Mixomul atrial stâng, tromboza masivă a AS, cor triatriatum sunt de asemenea cauze rare de EPA, dar necesar de identificat întrucât sunt remediabile chirurgical.

Tulburările de ritm cu frecvență ventriculară rapidă se pot găsi la originea unor EPA hemodinamice; în aceste situații, aritmia reprezintă numai o cauză favorizantă, ea producând EPA numai în prezența unei cardiopatii anterioare (valvulopatie, ischemie sau necroză miocardică acută, hipertrofie ventriculară importantă de cauze variate etc.). Pierderea pompei atriale în FA constituie adesea momentul declanșării EPA.

Există și *alte condiții patologice*, mult mai rare, care produc EPA (tabelul I). În unele din acestea hipertensiunea capilară pulmonară evoluează cu presiune venoasă pulmonară normală (altitudine, hipoxie) sau cu hipertensiune arterială pulmonară acută (tromboembolism pulmonar, hipertensiune pulmonară primară sau hipertensiune pulmonară prin eliberare de catecolamine etc.).

EPA hemodinamic poate constitui *prima manifestare a unei cardiopatii stângi* (infarct miocardic acut, miocardită acută, insuficiență valvulară acută),

dar cel mai adesea este precedat de alte forme de dispnee cardiacă. În mai toate situațiile trebuie *identificați factorii declanșatori sau favorizanți,* a căror corectare este obligatorie: efortul fizic excesiv, tahiaritmii recente, depresante ale contractilității miocardice (beta blocante simpatice, unele blocante de calciu sau antiaritmice), supraîncărcări volemice acute, infecții respiratorii acute, tromboembolism pulmonar pe fond de hipertensiune venoasă pulmonară cronică etc.

TABELUL I

Principalele cauze de EPA
(după J. S. Prichard, J. Lee – modificat)

I. Presiune capilară excesivă
- Hipertensiune venoasă
  - Insuficiență ventriculară stângă
  - Stenoză mitrală
  - Cardiomiopatii și miocardite
  - Mixom AS
  - Tromboză AS
  - Tromboză venoasă pulmonară
  - Cor triatriatum
- Hipertensiune capilară pulmonară cu presiune venoasă normală
  - Hipoxie
  - Creșterea volumului plasmatic
  - Altitudine
- Hipertensiune arterială pulmonară acută
  - Tromboembolism pulmonar
  - Hipertensiune pulmonară primară
  - Hipertensiune pulmonară prin eliberare de catecolamine sau reflexă

II. Reducerea presiunii coloidosmotice a plasmei
  - Sindrom nefrotic
  - Insuficiență hepatică
  - Malabsorbție
  - Malnutriție

III. Tulburări ale permeabilității capilare
  - Tulburări umorale prin: catecolamine, histamină, bradikinină, serotonină
  - Răspunsuri imune și inflamatorii în: traumatisme severe, septicemii, șoc hipovolemic, coagulare diseminată intravasculară etc.
  - Acțiune chimică directă: hipoxie, administrare excesivă de O_2, smoke, substanțe chimice (NH_4, SO_2).

IV. Insuficiența drenajului limfatic
  - Obstrucție mediastinală
  - Carcinomatoză pulmonară

* Condițiile etiologice de la punct I realizează EPA hemodinamic

** Condițiile etiologice de la punct III pot realiza o formă de EPA non cardiogen – sindrom de detresă respiratorie acută a adultului.

TABLOU CLINIC

Debutul EPA hemodinamic se produce cel mai des noaptea, în somn, relativ brusc, la o persoană cu cardiopatie cunoscută, simptomatică sau asimptomatică, sau la o persoană fără istoric cardiac. Uneori este precedat, pentru câteva zile, de accese de dispnee nocturnă de scurtă durată sau de accentuarea unei dispnei de efort. Adesea instalarea EPA se face la scurt timp după apariția unor dureri toracice, cu aspect coronarian sau/și după palpitații cu ritm rapid, persistente.

Dispneea cu instalare aparent acută este simptomul dominant. Bolnavul are senzația de sufocare, cu sete de aer intensă, este anxios și nu poate sta în decubit dorsal din cauza dispneei. El stă așezat cu picioarele atârnânde, dar nici această poziție nu ameliorează dispneea care este intensă (frecvența respiratorie de 30–40 pe minut); de regulă sunt folosiți mușchii respiratori accesorii și se produce o retracție inspiratorie a foselor supraclaviculare și a spațiilor intercostale, expresie a negativității marcate a presiunii intrapleurale. La scurt timp de la instalarea dispneei apare *tuse* iritativă, frecventă, *care devine repede productivă,* bolnavul eliminând o spută abundentă, aerată, spumoasă, ca albușul de ou, frecvent rozată. Dacă EPA este sever, sputa poate fi sanguinolentă.

Dispneea și tusea se însoțesc de *anxietate, agitație, transpirații intense, tegumente palide și reci, cianoza extremităților și buzelor.* Transpirația, paloarea feței și răcirea extremităților se datorează hiperactivității simpatice, iar cianoza tulburărilor de hematoză la nivel pulmonar și în parte extracției crescute de O_2 de către țesuturi.

La auscultația plămânilor se aud raluri umede (subcrepitante de diverse tonalități), la început la baze; în caz de agravare a edemului, ralurile urcă progresiv până spre vârfuri. Pot exista raluri bronșice, în special sibilante și uneori semne de bronhospasm cu wheezing marcat. Dacă tulburările regresează, ralurile subcrepitante și buloase coboară, rămânând numai bazal sau dispărând complet în 6–12 ore.

Din cauza numărului și intensității ralurilor, a polipneei, *examenul cordului* este dificil, iar perceperea unor sufluri sau zgomote anormale poate fi împiedicată. Aproape invariabil există tahicardie marcată sau tahiaritmie; lipsa tahicardiei sugerează fie o disfuncție de nod sinusal, fie un alt diagnostic pentru dispneea paroxistică. EPA poate însă apărea și în condițiile unei bradicardii cu bloc AV. Prezența galopului ventricular certifică disfuncția ventriculară stângă, iar suflurile, existența foarte probabil a unei cardiopatii organice. Suflurile noi apărute sugerează insuficiențe valvulare acute. Pulsul este bine bătut, iar presiunea arterială inițial crescută, uneori semnificativ, deasupra valorilor obișnuite ale bolnavului. Prezența unui puseu hipertensiv în timpul EPA, prin stimulare simpatică, nu trebuie să ducă obligatoriu la concluzia unei etiologii hipertensive a sindromului.

Presiunea venoasă poate fi crescută ca urmare a vasoconstricției simpatice și a unei eventuale insuficiențe cardiace preexistente. Uneori EPA apare pe un fond de insuficiență cardiacă congestivă, de grade variate.

Dacă EPA se datorează unui infarct miocardic acut, bolnavul poate avea dureri stenocardiace și de regulă semne electrocardiografice tipice sau sugestive de necroză miocardică.

În caz de evoluție favorabilă, spontan sau ca urmare a tratamentului, tulburările rspiratorii și cardiovasculare regresează, mai lent decât s-au instalat, în general în 1–2 ore, dar în cazurile severe în peste 24 ore. Dacă evoluția este nefavorabilă, respirația devine superficială, uneori apare bronhoplegie, iar hipoventilația alveolară duce la hipoxemie severă cu hipercapnie, somnolență până la comă. Condiția hemodinamică se degradează de asemenea progresiv, pulsul devine mic, filiform, TA începe să scadă până la hipotensiune marcată sau șoc cardiogen și se instalează oligoanurie. Decesul se produce prin insuficiență respiratorie acută cu acidoză mixtă sau prin șoc cardiogen.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al EPA hemodinamic este relativ ușor în forma sa tipică. El se face pe: 1. datele examenului fizic, cardiac și pulmonar; 2. elemente de istoric – care atestă o afecțiune cardiacă care poate induce disfuncție ventriculară stângă acută sau hipertensiune venoasă pulmonară; 3. examen radiologic toracic.

Radiografia toracică evidențiază eventuală cardiomegalie (EPA poate surveni pe un cord normal radiologic) și semne de edem pulmonar interstițial și eventual alveolar. Se pot astfel identifica: vase dilatate în hil, cu limite estompate; redistribuție de flux în zonele pulmonare superioare; desen perivascular accentuat, în special perihilar și în câmpurile medii și inferioare, însoțit de micronoduli; voalarea câmpurilor pulmonare, mai ales în 2/3 inferioare; modificări infiltrative, cu margini imprecise, situate perihilar (în aripi de fluture) sau în câmpurile inferioare; eventual semne de revărsat pleural în cavitatea pleurală sau în scizuri.

Diagnosticul EPA hemodinamic trebuie să includă *stabilirea etiologiei sale,* necesară pentru un eventual tratament diferențiat.

Diagnosticul diferențial de obicei este ușor, dar EPA hemodinamic trebuie deosebit uneori de astmul bronșic, embolia pulmonară masivă și EPA non hemodinamic.

În cazurile mai ușoare sau la debutul său, mai ales la pacienți fără istoric cardiac, EPA poate fi confundat cu *astmul bronșic,* dacă există bronhospasm asociat și expectorația nu este caracteristică. În astmul bronșic de obicei există un istoric sugestiv, ralurile pulmonare sunt sonore, difuze – fără raluri umede bazale, examenul cardiac este normal, fără sufluri, galop sau tahiaritmie. În cazurile neclare, examenul radiografic pulmonar tranșează diagnosticul, neexistând imagini caracteristice de edem interstițial și alveolar. Dacă totuși diagnosticul clinic este incert și examenul radiografic pulmonar nu este posibil, nu se vor administra nici morfină, nici amine simpatomimetice (efect arteriolo-constrictor sistemic), ci aminofilină și nitroglicerină, ultima neavând nici o influență asupra accesului astmatic, dar ameliorând adesea dispneea în caz de EPA hemodinamic.

În *embolia pulmonară masivă* dispneea severă poate fi de asemenea pe prim plan; asocierea acesteia cu tahicardie, tahiaritmii, hipotensiune arterială pot creea confuzia inițial cu un EPA. În TEP masiv însă, plămânul este curat

la auscultație, cu toată severitatea dispneei, și pot fi prezente semne de insuficiență dreaptă acută sau șoc cardiogen. Prezența unei TVP sau unor factori de risc trombogeni, precum și examenul radiologic pulmonar și ECG, tranșează rapid diagnosticul.

Diferențierea EPA hemodinamic de *EPA non hemodinamic* se bazează pe: 1) circumstanțele în care apare edemul pulmonar (stare septică, pancreatită, transfuzii multiple la politraumatizați, uremie, acidoză severă etc); 2) tabloul clinic este în bună parte diferit: debut progresiv, tuse relativ puțină, crepitații pulmonare difuze (edemul este predominant interstițial), absența unei cardiopatii organice sau unei cauze cardiace evidente; 3) examenul radiologic pulmonar care relevă în special semne de edem interstițial.

În unele forme de EPA fără afectare aparent semnificativă a inimii stângi, ca cele de altitudine, neurogenice, după supradozaj de stupefiante, după cardioversie sau folosirea circulației extracorporeale, în TEP, eclampsie, componenta hemodinamică (creșterea tranzitorie a PCP și deprimarea contractilității miocardice) ar putea avea un rol favorizant.

TRATAMENT

Tratamentul EPA este un *tratament de urgență;* cu cât instituirea sa este mai precoce cu atât recuperarea se face mai repede. Evoluția spontană, spre remisiune, este posibilă, dar rară; cel mai adesea starea bolnavului se agravează imprevizibil, astfel încât tratamentul trebuie început la domiciliu sau în locul în care a apărut.

Ideal, bolnavul trebuie *internat într-o unitate de urgențe cardiace* sau unitate de terapie intensivă coronariană, unde se găsesc facilitățile necesare unui tratament rapid și eficient (personal medical, medicația diversă, sursă de oxigen, defibrilator, monitorizare electrocardiografică, posibilitate de cateter venos Swan-Ganz, aparat de respirație mecanică etc). Dacă bolnavul este comatos sau/și șocat, nu are practic șanse de supraviețuire decât într-un serviciu de terapie intensivă cardiacă sau generală.

Imediat după internare, trebuie realizate un abord venos necesar administrării medicamentelor, monitorizarea electrocardiografică, a TA, respirației și diurezei, evaluarea clinică pentru precizarea severității EPA și a cauzelor sale.

Obiectivele imediate ale tratamentului EPA hemodinamic sunt: 1) scăderea PCP; 2) ameliorarea hematozei și 3) eliminarea factorilor precipitanți sau provocatori, dacă acest lucru este posibil. Ulterior bolnavul va fi evaluat amănunțit în vederea prevenirii prin mijloace medicale și/sau chirurgicale a recurenței EPA și a progresiei afecțiunii cardiace spre insuficiență cardiacă cronică.

Există câteva *măsuri terapeutice cu caracter general și altele relativ specifice* pentru unele cazuri particulare de EPA hemodinamic. Alegerea acestora din urmă și ordinea folosirii lor depind de gravitatea EPA respectiv.

Poziția bolnavului cu toracele ridicat și picioarele atârnânde scade întoarcerea venoasă și ameliorează mecanica respiratorie. Ea poate și singură să facă să regreseze un EPA ușor. Nu este indispensabilă dacă bolnavul este ventilat mecanic. Dacă bolnavul este șocat ridicarea excesivă a toracelui poate

agrava hipoperfuzia cerebrală. În spital întoarcerea venoasă poate fi diminuată și medicamentos, astfel încât este suficientă ridicarea spătarului patului. Dacă edemul alveolar inundă căile respiratorii bolnavul trebuie aspirat.

Oxigenoterapia este utilă în orice formă de EPA și devine indispensabilă dacă PaO_2 scade sub 70 mm Hg. Debitul administrării pe sonda nazală sau traheală sau pe mască este de 4–8 l O_2/minut. Administrarea în cort este ineficientă, iar administrarea de O_2 pur sau hiperbar nu este necesară și este grevată de toxicitate locală. Barbotarea O_2 în alcool 70% are un oarecare efect antispumant, diminuând tensiunea superficială a lichidului alveolar.

La bolnavii cu boală pulmonară obstructivă asociată sau bronhospasm rezistent, administrarea pe mască de heliox 2 un amestec de O_2 (cca 30%) cu He (cca 70%), poate da rezultate mai bune decât amestecul de O_2 cu N_2 He fiind mult mai puțin dens decât N_2 și O_2, iar fluxul gazului fiind mult mai ușor.

Morfina și unele dintre analoagele ei sunt medicamente de bază în tratamentul EPA hemodinamic și pot fi singure suficiente pentru regresia acestuia. Are efecte centrale, reducând excitabilitatea exagerată a centrului respirator și anxietatea bolnavului și mixte asupra simpaticului, al cărui tonus îl scade, inducând venodilatație cu reducerea întoarcerii venoase (flebotomie farmacologică) și un grad de arteriolodilatație, cu diminuarea rezistențelor din fața VS.

Administrarea se face intravenos în doze de 5–10 mg, care se repetă dacă efectul așteptat nu s-a produs, la intervale de 10–15 minute, de încă 3–4 ori; în cazuri rezistente dozele se mai pot repeta la intervale mai mari. Dacă se produce depresie respiratorie sau hipotensiune arterială care nu se corectează prin ridicarea membrelor inferioare, administrarea se întrerupe și uneori poate fi necesară recurgerea la antidotul specific naloxon (0,4–0,5 mg i.v.). Morfina poate fi înlocuită cu petidină (25 mg i.v. pe doză) sau alt analog. Opiaceele nu se vor administra subcutanat sau intramuscular, rezorbția lor fiind prea lentă pentru urgența situației.

Morfina și analoagele ei nu vor fi administrate la bolnavii cu EPA însoțit de hipoventilație alveolară (obnubilați, comatoși), oboseală respiratorie, inundație alveolară (raluri umede până la vârfuri, expectorație abundentă), bronhoplegie, hipotensiune marcată sau șoc, bronhopneumopatie obstructivă severă, sau în caz de incertitudine de diagnostic de astm bronșic sau EPA.

Diureticele cu acțiune rapidă, în special cele de ansă, administrate *intravenos*, scad volemia și consecutiv PCP, unele dintre diureticele de ansă provocând și o venodilatație care precede efectul diuretic. Pentru furosemid instalarea efectului diuretic survine la 5 minute, iar efectul maxim după 30 minute. Dintre diureticele potente cele mai utilizate sunt furosemida (60–80 mg), bumetamida (0,5–1 mg) și piretanida (12–36 mg). Acidul etacrinic (50–100 mg) își exercită efectul numai după 30 minute, cel maxim fiind la 2 ore, astfel că în general nu este utilizat. Dozele de diuretice pot fi și mai mari, dar o diureză excesivă poate scădea prea mult presiunea de umplere a VS, care în mod optim este în medie de 18–20 mm Hg, și să ducă la scăderea debitului sistolic, cu hipotensiune arterială sau șoc. Hipopotasemia pe care o pot provoca favorizează producerea aritmiilor cardiace ectopice.

Vasodilatatoarele cu acțiune rapidă au devenit medicamente indispensabile în majoritatea EPA hemodinamice, cu condiția să nu existe hipotensiune arterială sau șoc compensat. De asemenea vasodilatatoarele nu trebuie folosite în EPA din stenoza aortică și stenoza mitrală. Venodilatatoarele scad întoarcerea

venoasă, iar arteriodilatatoarele rezistența la expulsia VS. Dozele prea mari provoacă scăderea debitului cardiac și hipotensiunea arterială periculoasă.

Dintre venodilatatoare nitroglicerina este cea mai utilizată, pe cale sublinguală sau intravenoasă. Sublingual se dau tablete de 0,3–0,5 mg, doză care se poate repeta de 2–3 ori la intervale de 10 minute. Efectul poat fi favorabil în EPA la debut (eventual în asociație cu un diuretic). Intravenos ritmul perfuziei este inițial de 20–30 μg/minut, care se poate crește la câte 5 minute până la 100–120 μg/minut. Administrarea se întrerupe dacă apare hipotensiune arterială sau efectul scontat nu apare în 20–25 minute, recurgându-se la alt mijloc terapeutic.

Arteriodilatatoarele pure (urapidil, diazoxid) se folosesc numai în EPA hipertensiv, dar și aici efecte mai bune se obțin cu nitroprusiatul de sodiu, care are maniabilitate superioară (instalarea rapidă a efectului și durata de acțiune scurtă, de maximum 10 minute). Arteriodilatația poate fi indispensabilă în această situație. Dozele și modul de administrare sunt prezentate la „Tratamentul cu vasodilatatoare al insuficienței cardiace" și „Tratamentul crizei hipertensive".

Digitala administrată intravenos se utilizează atât pentru efectul inotrop pozitiv, care este moderat (dar asociat acțiunii celorlalte mijloace poate fi decisiv), cât și pentru cel dromotrop negativ, care este de neînlocuit în unele forme de tahiaritmii supraventriculare (fibrilație atrială, flutter atrial). Digitala este de asemenea folositoare în EPA produse prin disfuncție sistolică ventriculară, cu fibrilație atrială și chiar în ritm sinusal. În unele forme de tahicardii supraventriculare, prin reintrare mai ales, digitala poate induce conversia în ritm sinusal. Beneficiază de tratament în special bolnavii cu EPA și stenoză mitrală în fibrilație atrială rapidă. Administrarea de digitală nu este necesară la bolnavii cu EPA și stenoză mitrală în ritm sinusal (crește congestia pulmonară prin creșterea forței de contracție a VD). Digitala are efecte inotrope pozitive nesatisfăcătoare în EPA la bolnavii în ritm sinusal cu șoc cardiogen asociat și în dozele uzuale poate crește critic excitabilitatea miocardului ventricular la bolnavii cu EPA și infarct miocardic acut, miocardită acută sau unele cardiomiopatii. Trebuie totdeauna să se aibă în vedere posibilitatea unei toxicități digitalice, actuală sau potențială, la digitalizații cronici sau la bolnavii cu hipoxie severă, acidoză sau ischemie activă.

În tratamentul EPA se alege un preparat cu acțiune rapidă și administrare i.v. Actualmente beta-metildigoxina (instalarea efectului în 1–4 minute, efect maxim 3/4–2 ore) deslanosidul și digoxina (instalarea efectului în 10–20 minute, respectiv 15–25 minute, efectul maxim 1–2 ore, respectiv 1 1/2–3 ore) sunt tonicardiacele de primă alegere. În raport cu situația prima doză poat fi de jumătate din doza completă teoretică medie (15 μg/kgcorp pentru digoxine) sau mai mică, urmând ca doza completă sau optimă pentru circumstanța dată să fie atinsă în orele sau zilele următoare. În practică se administrează digoxină 0,25 mg i.v. la 4 ore, până la o doză totală de 1 mg/zi sau până la ameliorarea clinică evidentă și controlul frecvenței cardiace. Modalitățile de digitalizare rapidă sunt amplu prezentate la „Tratamentul insuficienței cardiace".

Agenții inotrop pozitivi noi administrați în *perfuzie venoasă* sunt mai eficienți decât digitalicele, cu care se pot asocia, în EPA prin insuficiența contractilă a VS însoțit de șoc sau în EPA din infarctul miocardic acut. Dacă există hipotensiune arterială sau de șoc se utilizează un agent inotrop pozitiv cu acțiune

arterioconstrictoare, dopamina în doze mici, 4–5 μg/kg/minut. Dacă nu există hipotensiune este preferată dobutamina, în doze de 5–15 μg/kg/minut, cu efect inotrop puternic sau foarte rar amrinona sau milrinona (inhibitori de fosfadiesterază, cu efect inotrop dar şi arteriodilatator). Dopamina se poate asocia cu dobutamina sau inhibitorii de fosfodiesteraze, efectele inotrope pozitive sumându-se, cele arteriale periferice putând fi modulate după dorinţă. Modul de administrare a agenţilor inotrop pozitiv este prezentat la „Tratamentul insuficienţei cardiace".

Aminofilina intravenos (3–5 mg/kgcorp în 10 minute, urmată eventual de 0,5 mg/kgcorp/oră) este utilă în caz de EPA hemodinamic însoţit de bronhospasm sau asociat cu boală obstructivă pulmonară cronică şi ex. juvantibus în caz de diagnostic incert de EPA hemodinamic sau astm bronşic. Aminofilina în plus favorizează diureza, scade moderat hipertensiunea pulmonară şi are efect minim inotrop pozitiv; dozele prea mari în condiţii de acidoză şi hipoxie pot fi însă aritmogene.

O scădere rapidă a întoarcerii venoase poate fi obţinută prin aplicarea de garouri la o presiune puţin sub cea sistolică la rădăcina a trei din cele patru membre şi rotarea lor la intervale de 15–20 minute, dar nitroglicerina are efecte mai bune şi mai rapide. Scăderea volemiei prin *flebotomie – flebopuncţie* (300–5 000 ml sânge extras) are utilitate mai ales în EPA hipertensiv în ambulator, în spital controlul tensional fiind mai bun cu ajutorul arteriodilatatoarelor.

Bolnavii cu EPA hemodinamic trebuie supravegheaţi foarte atent pentru aprecierea eficienţei mijloacelor terapeutice folosite (cel mai adesea gradat) şi pentru detectarea unor elemente care pot avea implicaţii prognostice şi terapeutice (aritmii şi tulburări de conducere, hipotensiune arterială persistentă, efecte adverse ale medicaţiei, hipoventilaţie alveolară cu acidoză, hipoxemie severă şi hipercapnie, oboseală şi epuizare respiratorie etc.).

La unii bolnavi care nu se ameliorează sub tratamentul convenţional se impune monitorizarea hemodinamică cu sonda Swan-Ganz, şi dirijarea tratamentului după parametrii hemodinamici. De asemenea, *ventilaţia mecanică* devine necesară dacă survine oboseala muşchilor respiratori (dispariţia respiraţiei abdominale) sau se produce hipoventilaţie alveolară cu hipercapnie ($PaCO_2 \geq 60$ mm Hg), urmată de obnubilare şi comă. Presiunea pozitivă intermitentă realizată de respirator creşte amplitudinea respiraţiei şi reduce filtrarea capilară, dar poate scădea critic întoarcerea venoasă şi consecutiv, debitul cardiac sau poate produce leziuni pulmonare mecanice (pneumotorax, pneumomediastin). Ventilaţia mecanică în EPA trebuie folosită numai în servicii de terapie intensivă specializate, sub supravegherea atentă a medicului intensivist şi cardiolog.

La o parte din EPA hemodinamice apărute în condiţii etiologice particulare poate fi necesară recurgerea la mijloace de tratament speciale şi la monitorizare hemodinamică.

EPA din infarctul miocardic acut apare oricând în cursul evoluţiei sale şi poate fi însoţit de sindrom de debit mic, şoc cardiogen sau aritmii grave. Mecanismele de producere sunt de asemenea diverse: infarct întins, tahiaritmii, complicaţii mecanice, extensia infarctului. Când EPA este expresia unei insuficienţe de pompă, pe lângă măsurile de tratament convenţional (oxigenoterapie, diuretice, dobutamină ± dopamină, perfuzie de nitroglicerină etc.), devin

adesea necesare tratament trombolitic, balon de contrapulsație aortică, angioplastie coronară percutană sau chiar intervenție chirurgicală (ex. ruptură de pilier). Monitorizarea hemodinamică cu sondă Swan-Ganz este obligatorie în EPA din infarctul acut care nu răspunde la tratamentul convențional.

EPA hipertensiv necesită în primul rând reducerea rapidă a valorilor tensionale până la nivelul care să nu afecteze critic perfuzia cerebrală, coronariană și renală. Mijlocul cel mai bun este administrarea în perfuzie i.v. de nitroprusiat de sodiu, sau de excepție alte arteriolodilatatoare (vezi „Tratamentul urgențelor hipertensive").

EPA indus sau precipitat de o tulburare de ritm sau de conducere necesită corecția rapidă și imediată a acesteia. În situații critice, cu deteriorare hemodinamică și EPA (flutter atrial cu conducere 1:1 sau 2/1, tahicardie ventriculară sau tahicardie supraventriculară cu colaps, fibrilație atrială cu alură ventriculară foarte rapidă), dacă nu există contraindicații (toxicitate digitalică), șocul electric extern sincronizat trebuie totdeauna încercat; rezultatele sunt cel mai adesea spectaculare, cu condiția ca afecțiunea cardiacă subiacentă să nu fie severă. În situațiile mai puțin grave sau în caz de contraindicați formală pentru electroconversie, se va recurge la o medicație antiaritmică fără efect inotrop negativ sau cu efect negativ minim. În caz de bradiaritmie severă cu EPA, necontrolată medicamentos (diuretice, vasodilatatoare, perfuzie i.v. cu izoprenalină etc.) poate deveni necesară implantarea, cel puțin temporar, a unui stimulator endocavitar.

EPA apărut în cursul unei insuficiențe cardiace congestive este cel mai adesea expresia unei complicații, care agravează brusc funcția cordului stâng și agravează hipertensiunea venocapilară pulmonară: ischemie miocardică (dureroasă sau silențioasă), tulburări de ritm cu frecvență ventriculară rapidă, medicamente cu efect inotrop negativ, TEP, infecție respiratorie etc. Tratamentul EPA trebuie făcut în aceste condiții după protocoalele convenționale, la care trebuie adăugate măsuri terapeutice specifice fiecărei complicații.

După regresia EPA urmează explorarea completă a statusului cardiac, anatomic și funcțional, în vederea tratamentului de durată, care poate fi curativ sau profilactic, medical și/sau chirurgical.

CAPITOLUL V

ŞOCUL CARDIOGEN

Prof. dr. C. CARP

Definiţie. Şocul cardiogen este un sindrom clinic generat de insuficienţa acută, severă, de pompă a inimii, cu incapacitatea de a transporta la ţesuturi substanţele nutritive şi oxigenul necesar şi a îndepărta produşii de metabolism.

El poate fi caracterizat prin indicii clinici, metabolici şi hemodinamici: piele rece, umedă, tulburări nervoase (confuzie, somnolenţă), debit urinar<0,5 cmc/kg/oră, tahipnee (acidoză metabolică, scăderea complianţei pulmonare), tensiunea arterială sistolică<80 mmHg, tensiune arterială medie<60 mmHg, ritm>100/min, index cardiac<2 l/min/m^2, presiune capilară pulmonară>18 mmHg şi rezistenţă vasculară periferică>1800 dyne s/cm^{-5}.

Şocul cardiogen din infarctul miocardic acut face parte din insuficienţa de pompă şi constituie subsetul hemodinamic 2, caracterizat prin tensiune sistolică<90 mmHg, presiune telediastolică VS>15 mmHg şi index cardiac<2,5 l/min/m^2. Subsetul 1 cuprinde insuficienţa de VS, iar subsetul 3, infarctul ventriculului drept cu debit cardiac scăzut (clasificarea AHA).

În şocul cardiogen sunt de reţinut 3 componente principale: 1. tulburarea în funcţia VS; 2. o insuficienţă a organelor terminale prin scăderea presiunii de perfuzie şi 3. excluderea hipovolemiei sau a altor cauze de şoc.

Starea de şoc este mai bine definită prin prezenţa unei cauze ce poate produce şocul şi eliminarea unor factori ce produc hipotensiune arterială şi reacţii simpatice (aritmii, hipovolemie, hipoxie).

ETIOLOGIE

Principala cauză a şocului cardiogen este infarctul miocardic (IM) acut, dar se pot identifica şi alte etiologii ale acestui tip de şoc, care au ca element de bază comun disfuncţia miocardică sau tulburarea în funcţia de pompă a inimii (tabelul I).

TABELUL I

Etiologia şocului cardiogen

1. Infarct miocardic acut
   Factori: a. necroza şi ischemia întinse
   b. complicaţii: insuficienţa mitrală acută
   ruptura de sept interventricular
   ruptura peretelui ventricular
   anevrism acut al VS
   c. Infarct al VD asociat infarctului inferior

2. Factori mecanici, obstructivi-compresivi
   a. Valvulopatii: stenoza aortică, stenoza mitrală
   insuficienţa aortică şi mitrală acută
   b. Mixom, trombus atrial
   c. Colmatare proteze
   d. Tamponadă cardiacă
   e. Embolie pulmonară masivă

3. Afecţiuni cu disfuncţie miocardică gravă
   a. Cardiomiopatii: dilatative, hipertrofice
   restrictive, ischemice
   b. Miocardite
   c. Contuzii miocardice

4. Intervenţii pe cord, transplant cardiac

5. Bradiaritmii, tahiaritmii grave

6. Cauze asociate

În condiţiile etiologice de şoc cardiogen enunţate, se pot regăsi, astfel, multiple mecanisme patogenice: a) reducerea contractilităţii ca în IM acut şi cardiomiopatii; b) scăderea umplerii diastolice în tamponada cardiacă, cardiomiopatia hipertrofică, obstrucţia la umplerea sau golirea ventriculilor (stenoza aortică, stenoza mitrală, colmatare proteze valvulare); c) reducerea intervalului diastolic în tahiaritmii; d) rărirea ritmului cardiac în bradiaritmii; e) pierderea aportului sistolei atriale în fibrilaţii atriale sau disociaţii atrio-ventriculare. Adesea, factorii etiopatogenici se asociază.

Componenta cardiacă este prezentă de asemenea şi în alte forme de şoc în etape avansate, cum este şocul hemoragic, septic, anafilactic sau neurogen.

Şocul din IM acut face parte din categoria fiziopatologică mai largă a sindromului cu debit cardiac scăzut (AHA/ACC ghid pentru tratamentul IM acut), ce este format din trei subseturi cu următoarele caracteristici hemodinamice:

TABELUL II

Sindromul de debit cardiac scăzut IMA

Subset	*Date hemodinamice*	
I. Insuficienţa VS	PTDVS TA sist. IC	>15 mmHg >100 mmHg <2,5 l/m/m²
II. Şoc cardiogen IMA–VS	TA sist. PTDVS IC	<90 mmHg >15 mmHg <2,5 l/m/m²
III. Infarct VD	PTDVD TA sist. PTDVS IC	>10 mmHg <100 mmHg Normală <2,5 l/min./m²

Legenda: IC = index cardiac; PTDVS = presiunea telediastolică în ventriculul stâng

Şocul cardiogen produs de IM acut, obişnuit al VS, este determinat în primul rând de întinderea necrozei de peste 40% din masa musculară ventriculară şi a ischemiei din jurul necrozei. La acest factor major se mai pot adăuga şi alţi factori consemnaţi în tabelul III.

TABELUL III

Factorii etiopatogenici în şocul cardiogen din IM acut

1. Întinderea necrozei miocardice
2. Întinderea ischemiei din jurul necrozei
3. Hipovolemia
4. Durerea, starea de anxietate
5. Hipoxia, acidoza
6. Tulburări electrolitice
7. Tulburări de ritm şi de conducere
8. Complicaţii mecanice ale infarctului
9. Medicamente, ex. betablocante
10. Vechi infarcte, HTA, diabet zaharat, valvulopatii.

Un factor prezent, relativ frecvent (25%) este hipovolemia, identificată prin presiune venoasă scăzută, produsă prin reducerea aportului de lichide, transpiraţii, vărsături şi diuretice. Corectarea hipovolemiei constituie cea mai importantă măsură terapeutică iniţială.

În IM acut, şocul apare obişnuit la 6–8 ore de la debut, dar posibil şi ulterior, la 12–24 ore, prin extinderea necrozei. Un şoc ce apare la 3–5 zile poate fi generat de o reextindere (extensie) a infarctului, dar şi de una din complicaţiile mecanice ale IM acut (ruptura de sept interventricular sau de perete liber al VS, ruptură-disfuncţie de muşchi papilari, anevrism acut al VS, tamponadă cardiacă).

MORFOPATOLOGIA CARDIACĂ

Examenele anatomice arată, în șocul cardiogen din IM acut, o întindere a necrozei la 40–70% din masa VS. Marginile zonei necrozate au un aspect neregulat, zdrențuit. Localizarea mai frecventă a IM acut este la peretele anterior. Sunt însă relativ numeroase cazurile la care se asociază un IM acut cu o sechelă întinsă a unui vechi infarct.

Natura dinamică, progresivă, a necrozei miocardice și a leziunii miocelulare explică timpul de apariție a șocului și prelungirea nivelelor înalte a creatinkinazei și a izoenzimei MB–CK.

La aproximativ 70% din cazuri se constată la coronarografii și examenele necropsice leziuni stenozate sau obstructive la 3 vase coronare principale, coronara stângă descendentă fiind cu obstrucție la 75% din cazuri. O tromboză coronariană recentă este prezentă la marea majoritate a cazurilor și aceasta justifică terapia trombolitică în șocul cardiogen din IM acut. Majoritatea acestor bolnavi au vase coronare colaterale reduse sau absente. Reducerea fluxului sanguin colateral se accentuează prin hipotensiunea arterială progresivă care compromite suplimentar perfuzia coronară.

Examenul anatomic evidențiază de asemenea și complicațiile mecanice ale IM acut, în cazul în care ele sunt prezente.

FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI CARDIOGEN DIN IM ACUT

Tulburările fiziopatologice din șocul cardiogen inițial, au elemente specifice cauzei care au condus la scăderea indexului cardiac.

Factorii fiziopatologici cei mai semnificativi în șocul din IM acut sunt notați în tabelul IV.

TABELUL IV

Factorii fiziopatologici în șocul din IM acut

1. Factorii debitului cardiac scăzut
   a. Întinderea necrozei și a zonei ischemice
   b. Hipovolemia
   c. Complicațiile mecanice
   d. Aritmii, tulburări electrolitice, medicamente
   e. Vechi infarct, boli asociate
2. Dinamica zonei infarctizate: extindere, reextindere, reperfuzie
   a. Scăderea locală a contracției
   b. Scăderea complianței VS
   c. Diskinezia locală în zona infarctului
   d. Creșterea presiunii de umplere a VS
   e. Hiperkinezia din zonele miocardice sănătoase
   f. Modificări locale de polarizare electrică
3. Reducerea fluxului coronarian
   a. În zona infarctată
   b. În zonele subendocardice
   c. Reducerea circulației colaterale

4. Creşterea consumului de O_2 miocardic
   a. Tahi- şi bradiaritmii
   b. Catecolamine şi acizi graşi crescuţi
   c. Medicamente
5. Mecanisme compensatorii
   a. Creşterea rezistenţei vasculare periferice
   b. Redistribuirea fluxului sanguin în organe, cu preferinţă la cord şi creier
   c. Creşterea activităţii simpatice
   d. Producere în exces de factori umorali
6. Modificări ale microcirculaţiei în organe şi a metabolismului
7. Modificări celulare şi mitocondriale

În tabelul IV sunt consemnaţi numeroşii factori fiziopatologici din şocul cardiogen; dintre aceştia *întinderea necrozei miocardice*, obişnuit peste 40% şi *hipovolemia*, prezentă la aproximativ 25% sunt cei mai importanţi.

Infarctul miocardic întins reduce funcţia sistolică şi cea diastolică a VS. Reducerea masei musculare contractile, scăderea contractilităţii în zonele ischemice, rigiditatea peretului ischemic, expansiunea sistolică şi anevrismul funcţional al zonei infarctizate, asinergismul contractil, sunt factorii ce reduc funcţia sistolică a VS.

Rigiditatea peretelui infarctizat, cicatricele vechi creează o complianţă redusă şi creşterea presiunii de umplere a VS, cu apariţia, în unele cazuri, a stazei şi edemului pulmonar.

În zonele sănătoase ale VS are loc o hipercontractilitate compensatorie şi o hipertrofie în continuare, dacă aceste zone nu au cicatrice sau nu există leziuni coronariene şi la vasele ce hrănesc aceste teritorii. În această etapă creşterea presiunii diastolice prin fenomenul Frank–Starling, hipercontractilitatea zonelor neafectate, creşterea catecolaminelor tind să compenseze scăderea debitului cardiac.

Pe linia compensării scăderii debitului are loc o redistribuţie a fluxului sanguin cu vasoconstricţie pronunţată în sectorul splanhnic, muscular, cutanat şi o menţinere a fluxului la inimă şi creier.

Aceste modificări iniţiază o etapă a şocului compensat.

Şocul cardiogen, dar şi alte forme de şoc, *evoluează în trei etape* atunci când măsurile terapeutice nu reuşesc să oprească progresia tulburărilor fiziopatologice (tabelul V).

TABELUL V

Stadii evolutive în şocul cardiogen

Stadiul I. *Şoc compensat* (hipotensiune compensată)
1. Tahicardie sinuzală
2. Vasoconstricţie reflexă sistemică
3. Creşterea contractilităţii zonelor musculare sănătoase
4. Redistribuţie a fluxului sanguin la organele vitale
5. Modificări de metabolism local miocardic

Stadiul II. *Şocul decompensat*
1. Accentuarea hipotensiunii arteriale
2. Creşterea necrozei şi ischemiei miocardice
3. Activitatea simpatică excesivă (cianoză, extremităţi reci, diaforeză).

4. Scăderea perfuziei cerebrale (agitaţie, confuzie, dezorientare, comă)
5. Scăderea perfuziei renale, a debitului urinar (<20–30 ml/oră), insuficienţă renală acută
6. Scăderea perfuziei miocardice, accentuarea ischemiei, aritmii, insuficienţă VS
7. Scăderea debitului în teritoriul splanhnic, ischemie intestinală, ischemie şi necroză hepatică
8. Tulburări de metabolism şi hematologice: acidoză metabolică, hipoglicemie, creşterea vâscozităţii sanguine, agregare plachetară crescută

Stadiul III. *Şoc ireversibil*
1. Scăderea critică a perfuziei în organe şi ţesuturi, cu debit cardiac foarte scăzut şi vasoconstricţie excesivă
2. Coagulare diseminată intravasculară
3. Insuficienţă cardiacă, renală şi pulmonară
4. Suferinţă celulară progresivă:
   a. Creştere de: acid lactic, acizi graşi, glicemie, glicoliză anaerobă
   b. Creştere în circulaţie de: factor depresiv miocardic, renină, vasopresină, kinine, aldosteron, serotonină, histamină, enzime lizozomale, tromboxan A_2, endorfine şi prostacicline
   c. Apariţia de metabolism anaerob
   d. Leziuni membrane celulare, endotelii, mitocondrii
5. Moarte celulară, reducerea transportului electronic

În stadiul I, la datele clinice ale IM sau ale altei afecţiuni cardiace, se asociază tabloul clinic şi hemodinamic al şocului iniţial.

În stadiul II şocul este decompensat, mecanismele compensatorii sunt insuficiente, hipotensiunea se accentuează, ischemia miocardică se extinde, hiperactivitatea simpatică accentuează suferinţa organelor, şi în special cea renală, digestivă, tulburările nervoase şi cele metabolice.

Apariţia stadiului III ireversibil este caracterizat printr-o perfuzie a organelor şi ţesuturilor sub un nivel critic cu apariţia coagulării intravasculare diseminate, a suferinţei celulare inegale şi a morţii celulare în organele vitale. Indicatorii suferinţelor celulare sunt creşteri mari în circulaţie a acidului lactic, acizilor graşi liberi, reninei, vasopresinei, serotoninei, histaminei, tromboxan A_2, endorfinelor şi a altor substanţe. În acest stadiu apar frecvent: insuficienţă renală acută, leziuni necrotice ale mucoasei tubului digestiv, ischemie şi edem cerebral şi fenomene ale plămânului de şoc.

Ireversibilitatea şocului este legată de modificările membranelor celulare, a endoteliilor capilare, leziunile mitocondriilor şi inhibarea transportului electronic.

În această etapă, contractilitatea inimii se reduce mult prin metabolismul anaerob şi creşterea radicalilor liberi de oxigen, edemul pulmonar se constituie rapid, apar aritmiile atriale şi ventriculare, iar oprirea cardiacă şi fibrilaţia ventriculară sunt evenimente finale comune.

TABLOU CLINIC

Istoricul este deosebit de important, atât în IM acut cât şi în alte condiţii etiologice de şoc cardiogen.

La bolnavii cu IM şi şoc cardiogen manifestările clinice cuprind atât pe cele ale infarctului, ale unor complicaţii cât şi ale şocului. Datele clinice importante sunt cuprinse în tabelul VI.

TABELUL VI

Datele clinice în șocul cardiogen din IM acut

1. Durere toracică
2. Tulburări nervoase, confuzie, agitație, comă
3. Oboseală, slăbiciune
4. Extremități reci, umede, cianotice
5. Puls rapid, slab, absent
6. Dispnee, tuse
7. Oligurie, anurie
8. Temperatură scăzută la extremități
9. Grețuri, vărsături, hematemeză
10. Galop protodiastolic, suflu sistolic apex
11. Frecătură pericardică
12. Complicații: aritmii, edem pulmonar.

Durerea toracică va fi prezentă la șocul ce apare în primele ore ale infarctului. Tulburările nervoase sub forma agitației, a stării de obnubilare și uneori a comei sunt frecvent întâlnite în șocul din stadiile II și III. Starea de slăbiciune, extremitățile reci, anuria, grețurile și vărsăturile în zaț de cafea, dispneea sunt fenomene obișnuite.

La examenul fizic, dimensiunea inimii obișnuit este normală și zgomotele sunt asurzite; pot fi prezente: galopul protodiastolic, suflu sistolic apexian, frecătura pericardică și pulsatilitate precordială parasternală (în infarctele anterioare întinse). Insuficiența ventriculară stângă se exprimă prin dispnee severă, respirație Cheyne Stokes și raluri umede la bazele plămânilor, iar edemul pulmonar se manifestă prin tabloul clinic clasic.

Insuficiența cordului drept, uneori coexistentă cu șocul, poate fi consecința insuficienței cordului stâng sau a infarctului ventriculului drept asociat infarctului inferior.

Datele clinice sunt însă diferite, în raport cu evoluția stadială a șocului (tabelul VII).

TABELUL VII

Datele clinice principale ale șocului cardiogen în cele 3 stadii

Date clinice	*Stadiul I* *șoc compensat*	*Stadiul II* *șoc decompensat*	*Stadiul III* *șoc ireversibil*
1. Presiunea arterială	↓	↓↓	↓↓↓
2. Ritmul inimii	↑→↓	↑↑	↑↑↑
3. Debitul cardiac	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
4. Presiunea venoasă	↑→↓	↑↑→↓	↑↑↑→
5. Debitul urinar	↓	↓↓	↓↓↓
6. Aspectul pielii	rece, umedă	rece, aspect tigrat	rece, cianotică
7. Starea psihică	anxietate	confuzie	somnolență, comă
8. Complicații cardiace	uneori	frecvente	foarte frecvente

În stadiul III, de ireversibilitate, toate tulburările clinice și hemodinamice sunt severe, iar complicațiile sunt numeroase: edem pulmonar, aritmii, anurie, hemoragii digestive, plămân de șoc, tromboze cerebrale etc.

La aproximativ 50% din bolnavii cu șoc cardiogen, momentul apariției acestuia este, în primele ore, de regulă la persoane mai tinere, cu infarct anterior și tromboză recentă la artera coronară stângă sau artera coronară descendentă anterioară.

La pacienții mai în vârstă cu leziuni tricoronariene infarctul are adesea o extindere gradată și șocul se instalează la 2–3 zile de la debut, având o evoluție gravă și mortalitate înaltă (80%).

La un număr redus de cazuri, șocul apare după un interval liber de 2–3 zile, de la instalarea infarctului, în relație cu producerea unei complicații mecanice: ruptură de sept, ruptură de perete liber sau a mușchiului papilar etc. Șocul în aceste condiții are o evoluție severă fără intervenție chirurgicală.

Adeseori șocul cardiogen se instalează progresiv, inițial apărând o stare de preșoc cu tahicardie, hipotensiune moderată, puls slab, oligurie. Uneori, hipotensiunea poate fi izolată, asociată durerii, bradicardiei sau tahiaritmiilor. Recunoașterea acestei etape este extrem de importantă sub aspect prognostic și terapeutic.

Pentru orientarea clinică și realizarea unui prognostic inițial în IM acut își menține utilitatea clasificarea Killip în cele patru clase cu prognostic diferit.

DATE DE LABORATOR ȘI HEMODINAMICE

Datele biologice de laborator sunt necesare diagnosticului IM acut, a tulburărilor biologice induse de șoc și a complicațiilor acestuia, fără a omite și afecțiunile asociate.

Determinarea enzimelor serice, creatinkinazei și a izoenzimei MB-CK, transaminazei glutamicoxalacetice (TGO) și lacticdehidrogenazei (LDH) indică creșteri ce demonstrează prezența necrozei și întinderea acesteia. Apariția șocului duce la creșteri de 5–10 ori mai mari ale acestor enzime. Sunt necesare, de asemenea, alte determinări biologice: electroliții serici, ureea, creatinina, acidul lactic, presiunile în sânge a CO_2 și O_2, pH sanguin. Aceste date identifică insuficiența renală, acidoza metabolică, hipoxemia și diselectrolitemia.

Examenul ECG repetat și monitorizarea activității electrice sunt esențiale pentru diagnosticul infarctului și pentru identificarea aritmiilor, a tulburărilor de conducere și a disociației electromecanice.

Examenul Rx al toracelui la patul bolnavului, repetat la nevoie, este necesar pentru aprecierea dimensiunii inimii și circulația pulmonară.

Examenul ecocardiografic în modul M și 2D, efectuat în urgență, a devenit în ultimul timp un examen indispensabil pentru evaluarea tulburărilor de contractilitate locală, dimensiunilor cavităților, fracției de ejecție, regurgitațiilor valvulare, rupturii de sept sau a mușchilor papilari, anevrismului VS și revărsatului pericardic.

Ecografia înlocuiește în bună parte explorarea invazivă a cordului drept în șocul cardiogen precum și explorarea prin scintigrafie miocardică și cardioangiografiei cu radionuclizi, care rămân ca explorări de urgență, de excepție.

TABELUL VIII

Examenele de laborator și explorări în șocul cardiogen

1. Enzimele miocardice: CK, CK-MB, TGO, LDH
2. Electroliții în ser: Na, K, Cl, Mg
3. Ureea, creatinina, acid lactic, glicemie
4. Hb, hematocrit, leucocite, trombocite
5. Determinarea gazelor în sânge: pCO_2, pO_2, pH
6. Ex. ECG
7. Ex. Rx
8. Ex. ECO-M, 2D, Doppler
9. Scintigrama miocardică, cardioangiografia cu radionuclizi
10. Presiunea venoasă centrală
11. Cateter Swan-Ganz – presiuni AD, VD, AP, CP.

Bolnavii cu șoc cardiogen trebuie supravegheați continuu, examinați frecvent și monitorizați pentru obținerea de date ce definesc evoluția șocului și care sunt necesare pentru conduita terapeutică (tabelul IX).

TABELUL IX

Supravegherea bolnavului cu șoc cardiogen

- Semne vitale: puls, respirație, tensiune arterială, temperatură
- Monitorizare: activitate electrică
- Ingesta-excreta
- Diureză ml/oră, Na, osmolaritate
- Cateter venos: presiune venoasă centrală (N: 5–8 mmHg)
  presiune capilară pulmonară (N: 5–12 mmHg)
- Biochimie: CK, CK-MB, teste coagulare, gaze/sânge, lactat.

Trebuie urmăriți continuu parametrii care stabilesc stadiul șocului, evoluția și răspunsul la metodele terapeutice aplicate (tabelul X).

TABELUL X

Parametri necesari a fi monitorizați în șocul cardiogen

1. Ritmul inimii
2. Tensiunea arterială
3. Presiunea venoasă centrală
4. Debitul urinar
5. Debitul cardiac
6. Activitatea electrică, ECG
7. Presiuni: AD, VD, AP, CP
8. Gazele în sânge – pCO_2, pO_2, pH

Ritmul inimii va fi urmărit clinic, pe monitor și prin înregistrările ECG. Tensiunea arterială se va măsura auscultator și palpator. Valorile pot fi fals mai reduse, prin vasoconstricție periferică excesivă, ceea ce indică, ori de câte ori este posibil, măsurarea presiunii arteriale pe cale invazivă. Presiunea venoasă

centrală este necesar a fi măsurată pentru aprecierea hipovolemiei sau a creşterii presarcinii (valorile normale 5–8 mmHg).

O scădere a debitului cardiac, a celui urinar, a temperaturii cutanate, a pH-ului şi a pO_2 indică o agravare a şocului. Ameliorarea acestor parametri la tratament indică o tendinţă spre controlul şocului.

Explorări hemodinamice. În şocul cardiogen din IM acut doi parametri sunt caracteristici: scăderea indexului cardiac sub 2,2 $l/min/m^2$ şi presiunea capilară pulmonară peste 18 mmHg. În condiţiile hipovolemiei şocul se caracterizează prin index cardiac sub 2,2 $l/min/m^2$, presiune capilară pulmonară sub 12 mmHg şi presiune venoasă centrală sub 8 cm H_2O.

Folosirea cateterului Swan-Ganz, introdus la nivelul cordului drept, permite o evaluare şi o monitorizare în condiţii optime a parametrilor hemodinamici în şocul cardiogen din IM acut; se măsoară astfel presiunile în AD, VD, AP şi capilarul pulmonar şi eventual debitul cardiac prin hemodiluţie. La nevoie, prin acelaşi cateter cu un electrod, se poate realiza o stimulare cardiacă, în caz de bradiaritmie.

Folosind datele hemodinamice Forrester, Diamond şi Swan au clasificat bolnavii cu infarct miocardic în 4 clase sau substraturi (tabelul XI) (vezi capitolul „Infarctul miocardic").

TABELUL XI

Clasificarea hemodinamică a IM acut

(Forrester, Swan)

Clasă	*Clinica*	*Hemodinamica*		*Mortalitate*
		Index C	*Pres. capil. pulm.*	
I	Absenţa congestiei pulm.	>2,2 $l/m/m^2$	<18 mmHg	3–5%
II	Insuficienţa VS	>2,2 $l/m/m^2$	>18 mmHg	9–10%
III	Şoc hipovolemic	<2,2 $l/m/m^2$	<18 mmHg	23–25%
IV	Şoc cardiogen cu hipoperfuzie, stază pulm.	<2,2 $l/m/m^2$	>18 mmHg	50–80%

Mai recent, Sobel a adăugat la clasificarea hemodinamică a IM acut o nouă categorie: starea hiperdinamică, caracterizată prin presiune medie a arterei pulmonare de ≤15 mmHg, presiunea capilară pulmonară ≤12 mmHg şi un index cardiac de 3 $l/min/m^2$.

Un progres semnificativ s-a realizat prin conceptul fiziopatologic al insuficienţei de pompă în infarctul miocardic cu trei subseturi, prezentat ante-

rior (tabelul II). Trebuie subliniat că subsetul III caracterizează un tablou asemănător şocului, în caz de IM acut al ventriculului drept, cu presiune diastolică a VD şi presiune venoasă crescută, index cardiac scăzut şi presiune arterială scăzută. Diagnosticul corect al subsetului III, presupune precizarea criteriilor de diagnostic al IM acut al VD.

Complicaţiile mecanice ale IM acut pot determina sau precipita instalarea şocului cardiogen. Ele pot fi diagnosticate cu ajutorul cateterului Swan-Ganz (tabelul XII).

TABELUL XII

Cauze cardiace de şoc. Diagnostic hemodinamic
(după Weil)

	Flux		*Presiuni intracardiace*			*Saturaţia O_2*
Mecanism	*DC*	*AD*	*VD S/D**	*AP S/D**	*Pres. cap. pulm.*	*O_2 : art.*
Insuficienţă VS	↓	–↑	–↑	↑	↑↑	–
Insuficienţă mitrală	↓	–↑	–↑		↑(„unda V“)	–
Ruptură sept interventricular	±	–↑	↑	↑	–↑	↑(VD, AP)
Embolism pulmonar	↓	↑	↑	↑	–	–
Infarct VD	↓	↑	↑	↓↑	↓↑	–
Tamponadă cardiacă	↓	↑	↑	↑	↑	

DC=debitul cardiac S/D=sistolic/diastolic

În ultimul timp, prin introducerea ecocardiografiei Doppler, o parte a parametrilor hemodinamici pot fi determinaţi prin această tehnică, uşurând diagnosticul complicaţiilor mecanice din IM acut.

În practică este deosebit de important a corela modificările hemodinamice cu datele clinice pentru o orientare mai rapidă a tratamentului. Se apreciază că la 80% din cazurile cu şoc cardiogen indicaţiile terapeutice pot fi realizate pe date clinice (tabelul XIII).

TABELUL XIII

Relaţia între datele clinice şi hemodinamice la bolnavii cu şoc cardiogen

Date clinice	*Date hemodinamice*
– Extremităţi reci umede	– Debit cardiac scăzut, rezistenţă vasculară crescută
– Confuzie, agitaţie, obnubilare	– Scădere perfuzie cerebrală
– Oligurie, anurie	– Debit cardiac scăzut, perfuzie renală redusă
– Jugulare turgescente	– Presiune venoasă centrală crescută, PTDVD crescută
– Dispnee, raluri umede	– Insuficienţă VS; PTDVS>
– Galop protodiastolic	– Insuficienţă VS
– Galop presistolic	– <complianţa VS; PTDVS>
– Puls alternant	– PTDVS>

În evoluția șocului, mai ales în stadiul II și III, apar frecvent complicații, care agravează starea clinică, hemodinamică și metabolică a bolnavilor (tabelul XIV).

TABELUL XIV

Complicații posibile în șocul cardiogen

1. Edem pulmonar, insuficiență cardiacă congestivă
2. Insuficiență renală acută
3. Aritmii atriale și ventriculare, blocuri A–V
4. Moarte subită: oprire cord, fibrilație ventriculară
   disociație electro-mecanică
5. Hemoragii digestive
6. Ischemie, tromboze cerebrale, edem cerebral
7. Ruptură de cord
8. Plămâni de șoc
9. Infecții pulmonare
10. Tulburări iatrogene

Examenele clinice repetate, monitorizarea electrică și cea hemodinamică evidențiază apariția complicațiilor și posibila lor corectare.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul șocului cardiogen de alte etiologii poate fi realizat mai ușor când afecțiunea este cunoscută anterior, cum sunt valvulopatiile, protezele valvulare, mixomul, cardiomiopatiile dilatative, hipertrofice sau restrictive și tulburările de ritm sau conducere. În schimb, apar dificultăți în diagnostic, atunci când aceste afecțiuni nu erau cunoscute anterior. În aceste cazuri datele clinice se vor asocia explorărilor, ecocardiografia având un rol major.

La persoane în vârstă, cardiopatia ischemică se asociază deseori altor afecțiuni cardiace generând stări de șoc cardiogen, ca de exemplu în intervențiile pe cord, stenoza aortică, aritmii grave, proteze valvulare cu disfuncții, embolii pulmonare etc.

Diagnosticul diferențial al șocului cardiogen trebuie realizat în primul rând cu alte forme de șoc: șocul hipovolemic (hemoragii, pierderi de fluide), șocul septic, șocul anafilactic, șocul neurogen și șocul toxic. Alte afecțiuni, ca de exemplu insuficiența ventriculară stângă gravă, embolia pulmonară masivă, disecția aortei, bradiaritmiile cu hipotensiune pot produce stări clinice și hemodinamice asemănătoare cu șocul cardiogen.

PROGNOSTIC

Șocul cardiogen apare în infarctul miocardic acut la aproximativ 10–15% din cazuri, dar se remarcă o scădere a sa, în ultimul timp, după introducerea tratamentului trombolitic.

Mortalitatea la bolnavii cu şoc cardiogen din IM acut, stabilit pe criterii stricte, este de peste 80%. Se remarcă însă diferenţe în mortalitate, dacă se folosesc criterii variate de diagnostic şi dacă la apariţia şocului participă factori corectabili, cum sunt hipovolemia, aritmiile, hipoxia, infecţiile şi tulburările electrolitice. La aceste cazuri, mortalitatea poate fi mai redusă.

Prognosticul şocului cardiogen depinde de numeroşi factori, dar în primul rând de: întinderea infarctului, stadiul şi durata şocului, vârsta bolnavului, momentul iniţierii tratamentului şi răspunsul în primele 2 ore de la tratament.

Mortalitatea este mult mai crescută când indexul cardiac este scăzut sub 2 $l/min/m^2$, PTDVS>25 mmHg, indexul muncii inimii<0,7 $kg/min/m^2$, hipotensiune arterială pronunţată, anurie, lactacidemie>8 milimoli şi o rezistenţă periferică>2 000 $dyne/s/M^2$.

Introducerea de noi metode terapeutice, ca dopamina, dobutamina, agenţi trombolitici, angioplastia coronariană şi by-pass-ul coronarian au crescut supravieţuirea spre 40–50%.

Prognosticul poate fi mult mai favorabil în şocurile cu alte etiologii, ca de exemplu: bloc A–V total, tahiaritmii, tamponadă cardiacă, leziuni valvulare obstructive sau cu regurgitaţii, în măsura în care se aplică tratamentul medical şi chirurgical indicat.

TRATAMENT

Măsurile terapeutice se pot grupa în două categorii principale:

A. Măsuri terapeutice preventive

B. Măsuri terapeutice curative

A. **Tratamentul preventiv în şocul cardiogen.** În primul rând prevenirea cardiopatiei ischemice şi tratarea anginei pectorale cronice şi instabile pot reduce incidenţa IM acut.

La apariţia IM acut se poate realiza o reală prevenire a şocului cardiogen prin reducerea intervalului debut-spitalizare, aplicarea terapiei trombolitice cât mai precoce (chiar înaintea internării), terapia cu nitroglicerină parenteral în primele 24 de ore, administrarea de betablocante, de aspirină, menţinerea unui volum circulant optim şi a unui ritm cardiac adecvat. Este posibil ca şi angioplastia coronariană precoce (primară) să prevină o infarctizare întinsă şi deci să evite posibila apariţie a şocului.

Sunt necesare de asemenea şi măsuri organizatorice, unităţi coronariene mobile, unităţi coronariene în spitale, servicii de cateterism care să poată prelua şi trata în condiţii optime, IM acut de la primele sale manifestări. Educaţia populaţiei, pentru recunoaşterea unui accident coronarian şi participarea sa la asistenţa medicală este un factor esenţial.

B. **Măsuri terapeutice curative.** În tratamentul şocului cardiogen trebuie să se realizeze o recunoaştere imediată a stării de şoc, cauza acestuia, factorii favorizanţi, stadiul şi severitatea şocului.

Un tratament primar al şocului cardiogen este posibil prin intervenţii chirurgicale de urgenţă la şocul produs de valvulopatii, mixom, proteze valvulare, ca şi tratarea promptă a tahiaritmiilor şi bradicardiilor.

Revascularizaţia în primele ore ale infarctului, prin agenţi trombolitici (streptokinază, t–PA, APSAC, urokinază), prin angioplastie coronariană sau

by-pass la debutul şocului în infarct ar putea fi o terapie primară a acestuia. Măsurile terapeutice curative în şocul cardiogen sunt sintetizate în tabelul XV.

TABELUL XV

Măsuri terapeutice în şocul din infarctul miocardic

A. Măsuri generale
B. Corectarea hipovolemiei şi optimizarea presarcinii
C. Terapia cu agenţi inotropi şi presori
D. Terapia cu agenţi vasodilatatori
E. Sprijinul circulaţiei cu contrapulsaţie cu balon intraaortică
F. Revascularizaţia miocardului
G. Corectarea chirurgicală a complicaţiilor mecanice
H. Cordul artificial şi transplantul cardiac

În primul rând, se vor avea în vedere **măsurile terapeutice cu caracter general** (tabelul XVI).

TABELUL XVI

Măsuri terapeutice cu caracter general în şocul din infarctul miocardic

1. Combaterea durerii: morfină, mialgin, algocalmin
2. Tratamentul bradicardiei sinuzale cu hipotensiune: atropină
3. Corectarea hipovolemiei: perfuzie de lichide
4. Oxigenarea optimă: administrare O_2, respiraţie asistată
5. Corectarea tulburărilor de electroliţi şi a pH-ului
6. Menţinerea unui ritm cardiac optim: tratarea tahiaritmiilor şi a bradiaritmiilor

Tratamentul bolnavilor cu infarct şi şoc trebuie realizat în unităţi coronariene sau de terapie intensivă cardiovasculară de către cardiologi şi personal antrenat în asistenţa de urgenţă. Bolnavii vor fi monitorizaţi electric şi, cât este posibil, hemodinamic, urmărindu-se permanent starea clinică, inclusiv starea de conştienţă, tensiunea arterială, debitul urinar şi temperatura.

Măsurile cu caracter general au un rol atât preventiv al şocului dar şi curativ, deoarece pot contribui la corectarea acestuia (vezi şi capitolul „Tratamentul IM acut").

1. *Combaterea şi uşurarea durerii* se pot face cu mialgin, clorhidrat de morfină, pentazocin, după regulile prezentate la IM acut. Trebuie avută în vedere scăderea TA, care poate limita sau chiar contraindica administrarea de opiacee. Durerea încetează odată cu reducerea ischemiei evolutive, mai bine prin medicaţie trombolitică şi oxigenoterapie.

2. *Bradicardia sinuzală* cu hipotensiune sau în cadrul şocului, rezultat al vagotoniei excesive ce survine mai des în infarctele inferioare, va fi tratată cu atropină 0,6–0,8 mg i.v. cu repetare la 5 min până la o doză de 2 mg. Se adaugă perfuzii cu lichide, ridicarea membrelor inferioare şi în cazul absenţei de răspuns la atropină se va administra isoproterenol 1–6 mcg/min în perfuzie. La nevoie pacientul va fi stimulat temporar extern sau prin electrod cateter în cavitatea VD.

3. *Corectarea hipovolemiei*, rezultat al vărsăturilor, aportului redus de lichide, al transpirațiilor excesive și al altor factori reprezintă o măsură terapeutică majoră, deoarece hipovolemia este prezentă la aproximativ 25% din cazuri. În absența grețurilor și a vărsăturilor, administrarea pe cale orală de ceaiuri, supe, compot, este deosebit de utilă. Adesea este necesară administrarea de perfuzii cu ser glucozat 10% sau dextran cu moleculă mică 10%.

Controlul hipovolemiei se face direct prin măsurarea volumului circulant și indirect prin măsurarea presiunii venoase centrale (<10 mmHg), a presiunii diastolice pulmonare (<12 mmHg) și a presiunii capilare pulmonare (<16 mmHg).

Administrarea de fluide, în primul rând glucoză 10%, se va face în ritm rapid (25–50 ml/min., aproximativ 500 ml în 20–30 minute), până la o creștere a presiunii venoase în limite normale sau a presiunii capilare pulmonare de 18–20 mmHg. Se va observa efectul corectării hipovolemiei asupra tensiunii arteriale, debitului urinar și stării clinice a bolnavului. În cazul ameliorării se poate considera că hipovolemia a fost cauza stării de șoc. Se va opri sau reduce mult perfuzia când s-au atins valori de 20 mmHg la capilarul pulmonar sau au apărut raluri umede la bazele plămânilor.

În caz de edem pulmonar se va administra furosemid și dobutamină în perfuzie.

La menținerea stării de șoc în ciuda corectării hipovolemiei, se vor aplica în continuare terapia cu agenți inotropi pozitivi și alte măsuri.

O mențiune specială trebuie făcută asupra administrării de fluide în șocul din infarctul de VD, deși acesta nu evoluează cu hipovolemie; administrarea de fluide este utilă pentru a ameliora complianța ventriculului și a crește debitul cardiac.

4. *Oxigenarea optimă* a pacientului cu șoc care, de regulă, are hipoxie este o măsură importantă. Hipoxia apare prin debit cardiac scăzut, complianță pulmonară redusă și dezechilibrul ventilație/perfuzie.

Administrarea oxigenului 100% va fi continuă la un debit de 4–6 l/min prin masca Venturi sau tub nazal.

Corectarea hipoxiei va fi evaluată prin determinarea presiunii gazelor în sângele arterial: pO_2, pCO_2 și a pH-ului. Normalizarea acestor valori indică nu numai controlul hipoxiei dar și un prognostic mai favorabil al șocului. În cazul agravării hipoxiei, al apariției unei stări confuzionale și al secrețiilor bronșice ce nu pot fi eliminate, se va trece la intubație traheală cu respirație asistată sau mecanică, măsură care asigură ventilația optimă, administrarea de O_2 și aspirația secrețiilor.

5. *Corectarea tulburărilor electrolitice și a acidozei* în șocul cardiogen este mai rar necesară la începutul șocului. Tulburările pot preexista șocului, datorită administrării de diuretice, sau în cazul prezenței de afecțiuni renale, diabet zaharat, afecțiuni digestive sau intervenții chirurgicale. Pentru corecta interpretare a tulburărilor electroliților și al acidemiei, acestea se vor corela cu funcția renală, respiratorie și volumul circulant.

Hipokaliemia trebuie să fie corectată cu promptitudine. La un pH sub 7,3 se vor administra 74,6 mEq de bicarbonat de sodiu i.v. timp de 30 min cu repetarea aceleiaşi cantităţi la 1–2 ore. O administrare exagerată de bicarbonat poate induce alcaloză, ce influenţează curba de disociere a hemoglobinei şi favorizează aritmiile.

6. *Asigurarea unui ritm cardiac optim şi tratarea tahi- şi bradiaritmiilor* constituie un obiectiv important în tratamentul eficient al şocului cardiogen din IM acut.

Prevenirea aritmiilor ventriculare în infarct, în primele 24–48 ore, se face în raport cu datele clinice şi monitorizarea electrocardiografică.

Fibrilaţia atrială şi flutterul atrial vor fi tratate cu digoxin sau amiodaronă şi la nevoie prin şoc electric.

Tahicardia ventriculară cu puls prezent va fi tratată cu unul sau două medicamente: lidocaină, mexiletin, procainamidă, bretilium şi, la lipsă de răspuns, şoc electric. În cazul unei tahicardii ventriculare cu puls absent sau apariţia fibrilaţiei ventriculare, şocul electric este prima măsură.

La blocurile A–V gr. II–III şi la bradicardiile sinuzale fără răspuns la atropină sau isoproterenol cu hipotensiune sau şoc, se va aplica stimularea temporară în cavitatea ventriculară dreaptă sau pe cale transtoracică.

C. **Terapia cu agenţi inotropi pozitivi şi presori.** În şocul cardiogen din IM acut reducerea contractilităţii cu scăderea debitului cardiac şi creşterea presiunii telediastolice a VS constituie tulburarea de bază.

Medicamentele care cresc contractilitatea miocardului şi care au o utilizare la aceşti bolnavi sunt: dopamina, dobutamina, noradrenalina, amrinona, digitala, isoproterenolul şi adrenalina (tabelul XVII).

TABELUL XVII

Agenţi inotropi pozitivi în şocul cardiogen

Medicamentul	*Cantitatea în 250 ml glucoză 5–10%*	*Ritmul de administrare mcg/kg/min*	*Efecte adverse*
Dopamina	250 mg	5–10	greţuri, aritmii, angină
Dobutamina	200–250 mg	5–15	idem
Noradrenalina	4 mg	0,1	cefalee, anxietate, aritmii
Adrenalină	4 mg	0,1	aritmii, cefalee, hipertensiune
Isoproterenol	1 mg	0,05	vărsături, aritmii

Aceste substanţe acţionează asupra receptorilor de la nivelul inimii şi vaselor. Stimularea receptorilor beta 1 creşte contractilitatea, a receptorilor beta 2 produce vasodilataţie, a receptorilor alfa, vasoconstricţie, iar a celor dopaminergici vasodilataţie (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Acțiunea agenților inotropi și vasopresori

Agentul	*Beta 1 receptori inima*	*Beta 2 receptori vase*	*Alfa receptori vase*	*Receptori dopamină*
Dopamină	++++	++	++	+++
Dobutamină	++++	++	+	0
Noradrenalină	+++	+	++++	0
Isoproterenol	++++	++++	0	0
Adrenalină	++++	++	++++	0
Methoxamine	0	0	++++	0

Agenții inotropi pozitivi și vasopresori au efecte variate asupra parametrilor hemodinamici din șocul cardiogen (tabelul XIX).

Cunoașterea principalelor caracteristici ale acestor agenți este utilă pentru o utilizare corectă în șoc.

Dopamina este un precursor al noradrenalinei: stimulează contractilitatea miocardică prin efect direct asupra receptorilor beta 1 și indirect prin liberare de noradrenalină. În doze de până la 5 mcg/kg/min stimulează receptorii dopaminergici 1 și 2 și produce vasodilatație renală și periferică. Dopamina în dozele semnalate are două calități importante: creșterea contractilității și în același timp vasodilatație, reducând rezistența vasculară periferică și în circulația renală.

TABELUL XIX

Efectele hemodinamice ale agenților inotropi și vasopresori

Agent	*Ritm*	*Tensiunea arterială*	*Debit cardiac*	*Rezistența vasculară periferică*
Dopamina	↑	↑	↑	↑→
Dobutamina	↑→	↑→	↑	→↓
Noradrenalina	↑	↑↑	↑→	↑↑
Adrenalina	↑	↑	↑	↑→
Isoproterenol	↑	↓	↑↑	↓
Fenilefrina	↑	↑	↓	↑↑

La creșterea dozelor însă peste 7,5–10 mcg/kg/min stimulează receptorii alfa cu creșterea rezistenței vasculare periferice și favorizează apariția aritmiilor ventriculare și uneori a grețurilor și a vărsăturilor.

Dopamina se foloseşte curent în şocul cardiogen când tensiunea arterială iniţială nu este sub 60 mmHg. La o tensiune arterială iniţială sub 60 mmHg este necesar să se administreze iniţial noradrenalină asociată sau nu cu contrapulsaţia intraaortică cu balon.

Soluţia de perfuzie cu dopamină se prepară prin adăugarea unei fiole cu 200 mg la flaconul cu 500 ml glucoză 5–10% având o concentraţie de 400 mcg/ml.

Se începe tratamentul cu 2–5 mcg/kg/min, cu creştere gradată până la maxim 10 mcg/kg/min. Nu se va administra în soluţii alcaline. La lipsă de răspuns se poate asocia cu dobutamina. În cazul necesităţii unor doze mai mari de 10 mcg/kg/min se va asocia la nevoie nitroglicerină şi nitroprusiat de sodiu în perfuzie pentru a se contracara vasoconstricţia periferică.

Dobutamina stimulează în principal receptorii beta 1 şi într-un mod mai redus receptorii beta 2 şi alfa 1 receptorii vasculari. Dopamina realizează o creştere puternică a inotropismului cu o mai redusă influenţă asupra ritmului şi tensiunii arteriale.

Pentru administrare, se adaugă 250 mg la un flacon de 500 ml glucoză 5% realizându-se o concentraţie de 500 mcg la un ml. Doza iniţială va fi de 2–5 mcg/kg/min cu creştere gradată la 5–10 mcg/kg/min şi mai rar peste 20 mcg/kg/min. Indicaţia de elecţie este şocul cardiogen cu insuficienţă ventriculară stângă şi hipotensiune moderată. Se obţine creşterea debitului cardiac, reducerea rezistenţei vasculare periferice şi menţinerea nemodificată a TA. La doze mai mari, dobutamina ca şi dopamina, favorizează producerea aritmiilor ventriculare. După controlul stării de şoc, dozele de dobutamină, ca şi de dopamină, se vor reduce gradat.

Noradrenalina stimulează puternic receptorii beta 1 şi alfa şi într-un grad redus receptorii beta 2. Prin aceste acţiuni creşte contractilitatea miocardică şi rezistenţa vasculară periferică (prin vasoconstricţie), iar prin efectul asupra receptorilor beta 2 produce vasodilataţie coronariană. Dezavantajele mari ale noradrenalinei sunt vasoconstricţia puternică renală, splanhnică şi creşterea consumului de O_2.

Se utilizează temporar şi iniţial la pacienţii cu tensiune arterială scăzută sub 60 mmHg. În momentul atingerii valorilor TA sistolice de 80 mmHg, se continuă cu dopamină sau dobutamină, în perfuzie.

Se prepară perfuzia cu 4 mg noradrenalină la 500 ml glucoză 5–10%, un ml de soluţie va avea 16 mcg. Dozele terapeutice sunt între 4–16 mcg/minut.

Isoproterenolul este un preparat sintetic cu acţiune puternică pe receptorii beta 1 şi beta 2; ca urmare creşte contractilitatea miocardului şi produce vasodilataţie periferică şi coronariană. Efectele secundare sunt creşterea consumului de O_2, aritmiile şi hipotensiunea favorizată de vasodilataţie.

Indicaţiile în şoc sunt limitate numai la bradicardia sinuzală accentuată, fără răspuns la atropină şi la ritmurile lente produse de blocuri A–V gr. II–III, mai ales când nu se poate realiza stimularea electrică temporară.

Amrinona face parte din agenţii ce inhibă fosfodiesteraza III şi cresc calciul celular.

Amrinona are un efect dublu, inotrop pozitiv şi vasodilatator, cu reducerea rezistenţei vasculare periferice.

Administrarea se face sub formă de bolus, iniţial 2 mcg/kg, continuat cu 10–20 mcg/kg/min o perioadă de 12–24 ore. Efectul acestei terapii este creşterea

debitului cardiac, reducerea stazei pulmonare şi a rezistenţei vasculare periferice. Efectul aritmogen este redus.

Se poate asocia amrinona cu dobutamina, cu rezultate favorabile.

Metaraminolul (Aramina) produce liberarea de noradrenalină de la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici. Creşte contractilitatea şi rezistenţa vasculară periferică. Se administrează în perfuzie 50 mg la 250 ml glucoză 5%. Utilizarea sa este mult redusă în prezent.

Mefentermina (Wyormine) are efect inotrop şi cronotrop pozitiv şi creşte rezistenţa vasculară periferică. Se administrează în forme de şoc cardiogen mai uşor. Doza iniţială în bolus 50 mg şi ulterior în perfuzie lentă dintr-un flacon de 600 mg la 500 ml de glucoză 5%.

Glicozizii digitalici sub forma preparatelor curente (digoxin sau lanatozid) nu se folosesc decât în fibrilaţia atrială sau flutter-ul atrial cu ritm ventricular rapid, în anumite cazuri de edem pulmonar asociat şi, ulterior, după controlul şocului, în cazul menţinerii unei insuficienţe de VS sau insuficienţei cardiace congestive. Dozele vor fi mai reduse, la jumătate sau o treime la aceste cazuri.

D. **Terapia cu agenţi vasodilatatori** este în prezent foarte limitată, deoarece unii agenţi inotropi pozitivi utilizaţi pe scară largă, ca de ex. dopamina, dobutamina (mai puţin amrinona) au şi efect vasodilatator în anumite condiţii. Se pot folosi ca vasodilatatoare, singure sau în asociaţie cu dopamina, în anumite condiţii, nitroglicerina şi nitroprusiatul de sodiu.

Nitroglicerina, în doze de 5–10 mcg/minut cu creşteri până la 50 mcg/min., sau isosorbide dinitratul – au două indicaţii mai clare: în asociere cu dobutamina, la apariţia edemului pulmonar acut şi în asociere cu dopamina, când tensiunea arterială sistolică a crescut la 90–100 mmHg şi există elemente de vasoconstricţie periferică şi renală.

Nitroprusiatul de sodiu produce o vasodilataţie arteriolară şi venoasă. Se prepară perfuzia cu 50 mg la 500 ml glucoză 5% (100 mcg/ml) şi se administrează 10 mcg/minut, cu creştere gradată spre 200 mcg/min. Se poate asocia cu dopamina şi dobutamina în aceleaşi condiţii ca cele indicate pentru nitroglicerină.

E. **Sprijinul circulaţiei prin contrapulsaţie cu balon intraaortic.** Metoda constă în introducerea la rădăcina aortei a unei sonde cu balon care se umflă în diastolă; se realizează astfel creşterea debitului coronarian, creşterea indexului cardiac cu 40%, reducerea rezistenţei la ejecţie a VS şi creşterea debitului urinar.

Indicaţia de contrapulsaţie cu balon intraaortic este şocul cardiogen grav de la început, sau şocul care nu a răspuns în 2–3 ore de la aplicarea terapiei cu agenţi inotropi, la bolnavii la care este indicată coronarografia în vederea unei revascularizaţii. Metoda a crescut supravieţuirea în şocul cardiogen între 30–70%.

Şocul produs prin ruptura de muşchi papilar sau a septului interventricular poate fi stabilizat în vederea intervenţiei cu aceeaşi metodă.

Sunt semnalate complicaţii la aplicarea contrapulsaţiei cu balon intraaortic: perforaţia aortei, disecţia aortei, infecţii, hemoragii şi ischemie periferică pe partea inserţiei cateterului, dar ele sunt limitate în măsura obţinerii unei experienţe semnificative.

F. Metode de revascularizaţie a miocardului în şocul din IM acut. Sunt trei metode prin care se poate realiza revascularizaţia miocardului la bolnavii cu infarct miocardic acut şi şoc cardiogen: 1. tratamentul trombolitic; 2. angioplastia coronariană; 3. by-pass coronarian.

1. *Tratamentul trombolitic* cu streptokinază, activator de plasminogen sau urokinază aplicat în primele 6 ore, posibil până la 12 ore, poate să prevină apariţia şocului cardiogen sau să reducă severitatea acestuia.

Bolnavii cu şoc cardiogen şi IM acut trataţi cu agenţi trombolitici prezintă o uşoară creştere a supravieţuirii. În studiul GISSI supravieţuirea este de 30%, iar în studiul „Society of Cardiac Angiography" de 23%. Este posibilă o îmbunătăţire a rezultatelor la o administrare mai timpurie a tromboliticului, în asociere cu agenţi inotropi şi contrapulsaţie cu balon.

2. *Angioplastia coronariană* se realizează după efectuarea coronarografiei la bolnavii stabilizaţi parţial, prin agenţi inotropi şi dacă este posibil prin contrapulsaţie, la care starea de şoc sau insuficienţa de pompă s-a menţinut până la 18 ore.

Datele privind aplicarea acestei metode sunt reduse. Sunt studiile lui O'Neill cu 27 de cazuri cu o supravieţuire de 88%, studiul „Multicenter register of angioplasty therapy of cardiogenic shock" cu supravieţuire de 69% şi alţi autori ce totalizează 74 cazuri (Shani, Heuser, Brawn), cu o supravieţuire de 49%.

Reperfuzia după angioplastie se realizează în proporţie de 60–80%. Se apreciază că rezultatele sunt mai bune sub vârsta de 60 ani, în cazul ocluziei unui singur vas şi la o aplicare mai precoce.

Supravieţuirea cu această metodă ar putea să crească de la 30% la 50%. Pentru aplicarea sa este nevoie de servicii de urgenţă cardiovasculară şi de cateterism în acelaşi spital.

3. *Revascularizaţia prin by-pass coronarian* la bolnavii cu şoc şi infarct miocardic se poate efectua la un număr foarte redus de cazuri. Ea presupune coronarografie în urgenţă şi intervenţie chirurgicală imediată, pe bolnavi în stare critică. Rezultatele semnalate până în prezent sunt încurajatoare (supravieţuire aprox. 50%), dar metoda se aplică de excepţie.

Un algoritm orientativ de tratament în şocul din infarctul miocardic este prezentat în fig. 1.

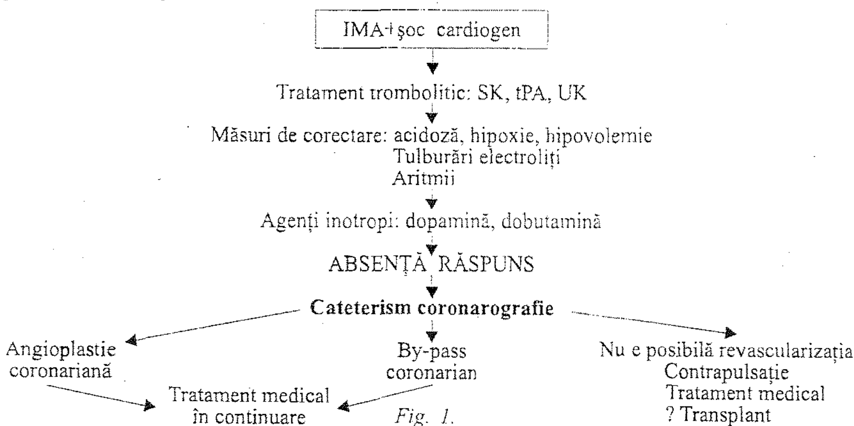


Fig. 1.

G. **Corectarea chirurgicală a complicațiilor mecanice în șocul cardiogen din IM acut.** Nu toate complicațiile mecanice au aceeași semnificație.

Șocul cardiogen progresiv cu tamponadă cardiacă produs prin ruptura peretelui liber al ventriculului stâng necesită o intervenție chirurgicală imediată. Diagnosticul în urgență al tamponadei cardiace în IM acut cu ajutorul ecocardiografiei, reprezintă o premisă a tratamentului chirurgical al acestei complicații extrem de grave.

Șocul cardiogen din ruptura de sept sau de mușchi papilar sau din anevrismul acut al VS, poate fi tratat inițial cu agenți inotropi și contrapulsație cu balon intraaortic, iar la lipsă de răspuns este indicată corecția chirurgicală, cu sau fără by-pass coronarian.

Starea de șoc ce apare la bolnavii cu infarct al ventriculului drept va fi tratată cu administrarea de fluide până la o presiune de 18 mmHg la capilarul pulmonar. La lipsa de răspuns se va asocia dobutamina, eventual cu contrapulsație intraaortică cu balon. În general, răspunsul este mult mai favorabil în comparație cu șocul din infarctul VS.

Transplantul de cord a fost aplicat de excepție ca tratament de urgență în șocul cardiogen fără răspuns la tratamentul medical. Pentru a câștiga timp, până la realizarea transplantului se aplică sisteme de asistență mecanică ca o punte ce permite supraviețuirea și găsirea unui transplant potrivit. Supraviețuirea la transplant este în jur de 70%.

Tratamentul șocului din infarctul miocardic trebuie inițiat prin prevenirea infarctului miocardic, iar dacă aceasta nu este posibilă, trebuie aplicat cât mai rapid tratamentul fibrinolitic. La apariția șocului trebuie administrați agenți inotropi în asociație cu contrapulsație cu balon intraaortic.

Coronarografia în urgență poate indica o posibilă angioplastie sau un by-pass coronarian, care rămân totuși metode de excepție în tratamentul șocului cardiogen din IM acut.

CAPITOLUL VI

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Prof. dr. Alex. CÂMPEANU, dr. GABRIELA ŞERBAN PÂRÂU

Definiţie. Reumatismul articular acut (RAA) este o boală inflamatorie, nesupurativă a ţesutului conjunctiv, consecinţă tardivă a infecţiilor faringiene cu streptococ betahemolitic grup A, mediată prin mecanisme imunologice complexe. Leziunile inflamatorii ale ţesutului conjunctiv interesează articulaţiile, inima, seroasele, ţesutul subcutanat, SNC, oasele şi aparatul respirator.

RAA este o boală „post streptococică" apărând ca o complicaţie tardivă după o infecţie faringiană cu streptococ betahemolitic care, prin mecanisme imune umorale şi celulare incomplet elucidate, determină modificări inflamatorii ale colagenului.

RAA se prezintă clinic ca o boală acută, febrilă, în general autolimitată, cu tendinţe de recidive frecvente cu ocazia unor noi faringite streptococice. Manifestările clinice majore sunt poliartrita, cardita, coreea, nodulii subcutanaţi şi eritemul marginat. Deşi RAA este considerată ca o boală articulară, cardita este manifestarea clinică cea mai importantă determinând leziuni cardiace cronice (valvulopatii fibro-calcare şi cardiomiopatii) şi moartea. Depistarea precoce şi tratarea corectă cu antibiotice a faringitelor streptococice previn apariţia RAA şi a recurenţelor.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţă. RAA apare la 0,1–2% din populaţie, incidenţa fiind mai mare în ţările din lumea a treia (3%). Anual apar în întreaga lume 15–20 milioane de cazuri noi. În ţara noastră, incidenţa anuală a fost de 2,1–2,4% . Incidenţa

RAA s-a redus semnificativ în toate țările dezvoltate, datorită creșterii nivelului de trai și tratamentului profilactic al infecțiilor streptococice cu antibiotice. La noi în țară, numărul bolnavilor de RAA internați în spital a scăzut de peste 10 ori în ultimii 10–15 ani. Recrudescența RAA observată în SUA după 1985 a fost pusă în relație cu: a) intervenția unor sușe mucoide de streptococ (tip M3, tip M18), neobișnuite, b) unele condiții epidemiologice favorizante (aglomerații familiale și sociale, creșterea emigranților) și c) posibila relaxare a programelor profilactice cu antibiotice.

Factorii favorizanți. Apariția RAA și a carditei reumatismale este influențată de vârstă, infecțiile faringiene streptococice, severitatea evoluției clinice a primului atac de RAA, factorii geografici și socio-economici.

Vârsta. RAA este o boală a copilăriei. Peste 90% din cazuri apar între 5 și 15 ani, perioadă în care și incidența faringitelor streptococice este mai mare. Boala este rară sub 4 ani și incidența ei scade progresiv după 15 ani. Frecvența carditei este invers proporțională cu vârsta, apărând la peste 90% din cazuri între 5 și 15 ani, la 15%–40% între 16 și 30 ani și la 5–6% peste 31 ani.

Sexul nu influențează apariția bolii. Femeile au predilecție pentru apariția coreei și a stenozei mitrale.

Infecțiile faringiene cu streptococ betahemolitic gr. A au un rol esențial în apariția RAA. Rata de apariție a RAA în cursul infecțiilor streptococice este de 0,3%–3%, fiind mai mare la cei cu faringite exsudative și la cei care trăiesc în aglomerații umane. Peste 30% dintre bolnavii cu RAA au infecții faringiene streptococice asimptomatice netratate. Frecvența RAA este condiționată de virulența germenilor, persistența lor în faringe și răspunsul imun al gazdei. Streptococul se transmite de la o persoană la alta prin picăturile de salivă produse de tuse și strănut. Bolnavii netratați sunt sursa principală a răspândirii infecției streptococice faringiene. Persoanele sănătoase purtătoare nazal sau faringian ai streptococului contribuie la răspândirea infecțiilor faringiene și a RAA.

Răspunsul imun este o determinantă majoră a bolii. Atacurile inițiale, recurențele și cardita apar la bolnavii cu faringite streptococice dacă acestea au modificări serologice. Incidența RAA și a carditei este sub 1% la cei cu creșteri mici ale ASLO și peste 5–10% la cei cu creșteri importante (>833 ui).

Factorii geografici și climaterici. RAA apare în toate țările, indiferent de poziție geografică, dar este prevalent în țările din lumea a treia unde 25%–40% dintre bolile cardiovasculare sunt produse de RAA. Boala este mai frecventă în țările din zona temperată și are un vârf de apariție în lunile de iarnă și primăvară.

Rasa nu are un rol în apariția bolii.

Condițiile socio-economice favorizează apariția RAA. Boala apare predominant în mediile sociale sărace, care au condiții insalubre de viață și în aglomerații umane unde apar endemic faringite streptococice (cazărmi, cămine de copii, școli, familii numeroase, cămine de nefamiliști etc.).

ETIOLOGIE

RAA este declanşat de infecţii cu streptococ betahemolitic gr. A localizate în căile respiratorii superioare. Infecţia precedă boala, cu 7–20 zile, în medie 14 zile. Infecţiile streptococice cutanate nu produc boala. Dintre cele peste 80 de tipuri serologice M ale streptococului din grupa A, tipurile 1, 3, 5, 14, 18, 19, 24 sunt „reumatogene", producând frecvent faringite acute şi RAA. Aceste suşe „reumatogene" sunt caracterizate printr-o virulenţă deosebită, rezistenţă la fagocitoză şi capacitate imunogenă puternică. Aceste proprietăţi se datoresc prezenţei între componentele de suprafaţă ale „proteinei M" şi ale acidului hialuronic în capsula mucopolizaharidică (fig. 1).

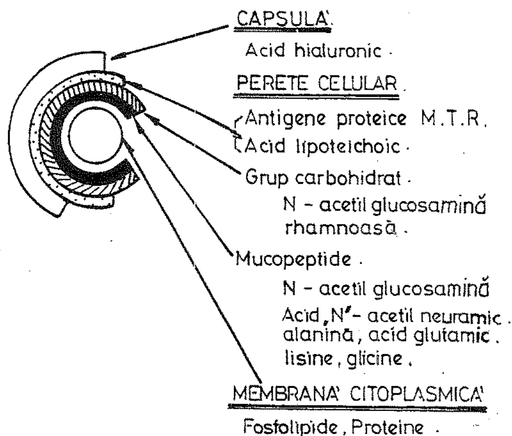


Fig. 1. – Schema constituenţilor somatici de interes biologic major ai celulelor streptococului grup „A"

Streptococii din gr. A produc o mare varietate de antigene extracelulare cum sunt: hemolizine (streptolizina O şi S), streptokinaze, hialuronidază, nicotinadenildinuclează (NAD-aza) şi mai multe dezoxiribonucleaze (DN-aze).

Răspunsul anticorpic faţă de unele dintre aceste antigene şi în special ASLO, au valoare diagnostică.

Antigenele T, proteine de suprafaţă, permit clasificarea streptococilor dar nu conferă virulenţă germenilor. Recent, s-au evidenţiat suşe „reumatogene" care au potenţial de a forma colonii mucoide (tip M3, M5, M18) care sunt implicate în apariţia recidivelor de RAA şi a recrudescenţei RAA în ţările dezvoltate.

PATOGENIE

Mecanismele prin care streptococul betahemolitic gr. A determină inflamaţia ţesutului conjunctiv nu sunt suficient elucidate.

RAA este o complicaţie tardivă nesupurativă a unei infecţii cu streptococ betahemolitic gr. A. Germenul este cantonat la nivelul focarului de infecţie faringian şi nu difuzează în organele afectate.

S-au emis mai multe teorii pentru explicarea apariţiei inflamaţiei ţesutului conjunctiv cum sunt: 1) *teoria infecţioasă* în care leziunile sunt explicate prin invadarea de către streptococi a ţesutului conjunctiv, dar infirmată de imposibilitatea izolării germenilor în leziunile tisulare specifice; 2) *teoria toxică* care consideră că unele toxine streptococice şi în special streptolizinele O şi S şi proteinazele sunt capabile de a produce leziuni tisulare, dar experimental s-a demonstrat că leziuni reumatismale asemănătoare granulomului se pot produce numai prin injectarea repetată de streptococi vii şi nu de fracţiuni toxice izolate; 3) *teoria imună* care explică apariţia inflamaţiei printr-o reacţie antigen-anticorp localizată la nivelul colagenului şi 4) *teoria autoimună* care se bazează pe inducerea unei reacţii imune datorată similitudinii între antigenele umane şi cele streptococice.

Cele mai acceptate ipoteze patogenice ale RAA şi carditei reumatismale sunt cele imunologice.

Intervenţia unui mecanism imunologic este sugerată de existenţa unei perioade de latenţă între apariţia faringitei streptococice şi începutul RAA, asemănătoare cu cea din boala serului.

Apariţia leziunilor inflamatorii reumatismale este rezultatul unor: a) reacţii hiperimune umorale faţă de antigenele streptococice; b) reacţii imune încrucişate între componentele antigenice streptococice şi ale ţesutului conjunctiv; c) mecanisme autoimune şi d) modificarea imunităţii celulare şi prezenţa unei stări de hipersensibilitate întârziată de tip IV.

a) În RAA există o importantă *reacţie hiperimună faţă de antigenele streptococice,* puternic imunogene, care stimulează formarea de anticorpi specifici. Proteina M şi mai ales fracţiunea „proteina M activă", antigene de suprafaţă situate subcapsular, au intensă acţiune imunogenă umorală şi celulară cu rol în producerea leziunilor reumatismale. Proteina M şi acidul hialuronic determină imunitate celulară pentru toată viaţa şi rezistenţa germenilor la fagocitoză.

Antigenele extracelulare puternic imunogene (SLO, streptodornaza, hialuronidaza, streptokinaza etc.) induc formarea de anticorpi specifici, dar rolul lor în determinarea leziunilor reumatismale este îndoielnic.

Anticorpii streptococici sunt importanţi clinic fiind consideraţi ca martori serologici ai unei infecţii streptococice recente.

b) *Reacţii imune încrucişate* între antigenele streptococice şi componentele colagenului au un rol important în producerea RAA şi a carditei. Studii recente au evidenţiat că „proteina M asociată" şi unele complexe polizaharidice din membrana protoplastică streptococică sunt asemănătoare cu constituenţii sarcolemei, sarcoplasmei şi discurilor intercalare miocardice şi induc formarea de anticorpi care reacţionează încrucişat cu membrana sarcolemei miocardice. Membrana celulară streptococică conţine antigene polizaharidice (antigenul carbohidratic) prezente şi în glicoproteinele endocardului valvular, lichidul sinovial, cartilagii, tegumente şi creier. În serul bolnavilor cu coree au fost identificaţi anticorpi anticitoplasmă neuronală localizaţi în nucleii caudali şi subtalamici care reacţionează încrucişat cu componentele membranei streptococice. Anticorpii antipolizaharidici reacţionează încrucişat cu glicoproteinele cardiace care conţin un grup terminal de N-acetilglucosamină asemănător glicoproteinelor streptococice şi determină anticorpi anti-endocardici. Titruri crescute ale acestor anticorpi persistă în sânge numai la bolnavii care dezvoltă o valvulopatie reumatismală.

Complexe imune care conţin antigene streptococice sunt prezente la bolnavii cu RAA, dar rolul lor în patogenia bolii nu a fost dovedit.

c) *Intervenţia unui mecanism autoimun* a fost sugerat de faptul că anticorpii antimiocardici, frecvent identificaţi în serul bolnavilor cu cardită reumatismală, pot fi absorbiţi numai cu ţesut atrial şi nu reacţionează încrucişat cu antigenele streptococice. Apariţia acestor anticorpi este determinată de schimbări antigenice miocardice apărute datorită modificărilor structurale produse de leziunile inflamatorii reumatismale. Anticorpii anticardiaci sunt detectaţi la 80% dintre bolnavii care fac cardită şi scad în următoarele 3 luni la majoritatea bolnavilor. Aceşti anticorpi se comportă asemănător cu cei din sindromul postcomisurotomie, postinfarct miocardic şi fibroza endomiocardică, fiind posibil ca aceştia să fie rezultatul şi nu cauza leziunilor reumatismale.

d) *Hipersensibilitatea întârziată de tip IV*, mediată celular, intervine în producerea şi persistenţa leziunilor reumatismale cardiace de tip granulomatos (nodul Aschoff). Intervenţia unor mecanisme imune celulare a fost sugerată de absenţa imunoglobulinelor şi a complementului la nivelul nodulului reumatismal. Studiile experimentale au evidenţiat că limfocitele T sensibilizate cu antigene streptococice au efecte citotoxice asupra miofibrilelor.

În rezumat, RAA este consecinţa unei infecţii streptococice imunogene şi a unui răspuns imun umoral şi celular nemodulat, favorizat de o predispoziţie genetică. Leziunile exsudative şi necrotice sunt produse prin mecanisme umorale anticorpice, iar leziunile granulomatoase prin reacţii imune mediate celular.

Predispoziţia genetică este sugerată de aglomerarea RAA în unele familii, de frecvenţa de 7 ori mai mare a RAA la gemenii monozigoţi decât la cei bizigoţi, de răspunsul imunologic exagerat al bolnavilor cu RAA la stimulări antigenice streptococice, precum şi de evidenţierea unor antigene de histocompatibilitate HLA în relaţie cu susceptibilitatea indivizilor pentru dezvoltarea RAA şi a carditei. Recent, s-a evidenţiat existenţa la peste 90% dintre bolnavii cu RAA şi numai la 15–16% la indivizii normali, a unor anticorpi faţă de alloantigenul limfocitului B 833^{+}. Aceşti anticorpi, consideraţi ca markeri ai predispoziţiei de a face RAA şi cardită, permit evidenţierea persoanelor susceptibile care necesită o terapie profilactică cu antibiotice. Predispoziţia fenotipică de a face RAA datorită unui defect în zona Ir este transmisă mendelean recesiv şi constă în diminuarea capacităţii de apărare faţă de infecţiile streptococice şi de eliminare a germenilor.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile fundamentale din RAA sunt *leziunile inflamatorii, exsudativ-degenerative* (degenerescenţa mucoidă şi fibrinoidă) şi *proliferativ-granulomatoase* (nodulul Aschoff) localizate în ţesutul conjunctiv.

a) **Leziunile exsudativ-degenerative şi necrotice** sunt dominante în valve, pericard, articulaţii şi subcutanat şi au un caracter difuz, nespecific, fără alterări vasculare de tip arteritic sau trombotic, caracteristice altor boli de colagen.

Modificările inițiale constau în tumefacția și fragmentarea fibrelor de colagen și edemul mucoid, bazofil, al substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Ulterior apar necroza fibrelor de colagen – necroza fibrinoidă – și infiltrații celulare limfo-plasmocitare. Aceste modificări persistă săptămâni sau luni și regresează lent, spontan, adeseori fără leziuni restante.

b) **Leziunile proliferativ-granulomatoase** apar după 4–5 săptămâni când devin dominante reacțiile celulare față de colagenul alterat, care duc la dezvoltarea nodulului reumatismal (Aschoff). *Nodulul Aschoff* este constituit dintr-o zonă de necroză fibrinoidă înconjurată de limfocite, plasmocite, fibroblaste, macrofage, celule gigante (celule Aschoff) și celule cu nuclei alungiți cu o anumită dispoziție a cromatinei, cu aspect de „ochi de bufniță" și denumite „miocitele Anicicov", deși mulți autori cred că au o origine mezenchimală. După aproximativ 4 luni de evoluție, elementele celulare se răresc și granulomul este invadat de fibre de colagen și reticulină. Apar cicatrice fibroase, triunghiulare, localizate perivascular între fibrele musculare.

Leziunile de organ. Cardita reumatismală este în faza acută un proces inflamator pancarditic, interesând în grade variate endocardul, miocardul, pericardul și uneori vasele, cele mai severe fiind leziunile miocardice. În stadiu de cronicizare domină leziunile fibrosclerase valvulare, cicatriceale.

Macroscopic inima poate să fie mărită, globuloasă. În pericard pot exista cantități variabile de lichid sero-fibrinos (pericardită-exsudativ-fibrinoasă) sau numai depuneri abundente de fibrină (pericardită fibrinoasă). Ventriculii sunt dilatați sau/și hipertrofiați, în special ventriculul stâng, mai ales dacă a existat un atac reumatismal anterior. Endocardul mitral și aortic poate fi îngroșat și opacifiat. De-a lungul marginii de închidere a cuspidelor valvulare și în unghiurile comisurale pot apărea mici vegetații (veruci) roz-cenușii, puternic aderente de suprafața valvulară. Pe peretele posterior al atriului stâng pot apărea depuneri de fibrină (petele MacCallum).

Leziunile miocardice se pot prezenta sub forma 1) *miocarditei focale,* 2) *miocarditei difuze interstițiale* și 3) *modificările sistemului de conducere.* Miocardita focală este dominată de prezența nodulului reumatismal. Miocardita interstițială difuză se caracterizează prin existența unui infiltrat celular interstițial difuz; ea apare la aproximativ 18% dintre bolnavii cu cardită reumatismală și determină apariția insuficienței cardiace în faza acută a bolii. Fibrele miocardice, mai ales cele din vecinătatea nodulilor Aschoff și a vaselor sanguine, sunt adeseori modificate, prezentând pierderea striațiilor, degenerescență grasă, vacuolizare, miocitoliză și formare de celule gigante.

Modificări ale țesutului de conducere apar la 66–75% dintre cazurile de cardită acută necropsiate. Ele constau în infiltrații celulare și edem interstițial care uneori evoluează spre formarea unor cicatrice fibroase.

Endocardul este sediul unei inflamații exsudativ-proliferative și, uneori, de necroză fibrinoidă, localizată dominant pe fața atrială a valvei mitrale și pe fața ventriculară a valvulelor aortei (valvulita reumatismală). Rareori procesele inflamatorii se constituie la nivelul valvelor tricuspide și pulmonare, a atriului stâng, a cordajelor valvulare și a mușchilor papilari. Leziunile valvulare apar

la nivelul inelului fibros şi se extind subendocardic spre marginea liberă. Valvele sunt îngroşate datorită edemului, infiltraţiilor celulare şi dezvoltării vascularizaţiei capilare, rareori apărând nodulii Aschoff tipici. Verucile endocardice sunt formate dintr-o substanţă hialină, eozinofilă, rezultată din degenerarea fibrelor de colagen, dezintegrarea celulelor de suprafaţă, precum şi din fibrină şi agregate trombocitare. Leziunile inflamatorii acute se pot vindeca prin rezoluţie sau sunt urmate de cronicizarea procesului inflamator. Tardiv, valvele şi cordajele tendinoase apar îngroşate, neregulate, retractate, uneori calcificate şi aderente la nivelul comisurilor (valvulite cicatriceale). Microscopic, paralel cu reducerea leziunilor exsudativ-proliferative se dezvoltă vascularizaţia capilară şi fibroza structurilor valvulare.

Modificările vasculare sunt foarte rare, faţă de cele întâlnite în bolile de colagen.

Arterele coronare pot prezenta leziuni inflamatorii şi degenerative nespecifice, constând din proliferarea intimei, infiltrate limfoplasmocitare, necroză fibrinoidă şi tromboză intravasculară, asemănătoare celor din poliarterita nodoasă.

Leziunile articulare sunt caracterizate prin tumefacţie şi edem al structurilor articulare şi periarticulare, cu efuziuni seroase în spaţiul periarticular, dar fără eroziuni ale suprafeţei articulare şi formarea de panus. Sinoviala, acoperită cu exsudat fibrinos, este îngroşată, edemaţiată şi prezintă dilataţii vasculare şi infiltraţie difuză sau focală cu limfocite şi polimorfonucleare. Ulterior pot apărea leziuni fibrinoide şi granuloame histiocitare. Indiferent de severitatea lor, leziunile articulare se vindecă fără sechele.

Leziuni cutanate. *Nodulii subcutanaţi*, caracteristici RAA, au o structură histologică apropiată nodulului Aschoff cu o zonă centrală de degenerescenţă fibrinoidă, necrotică, înconjurată de histiocite, fibroblaşi, limfocite şi polimorfonucleare. Acest tip de leziune se vindecă rapid, fără sechele.

Leziuni neurologice. Coreea Sydenham, manifestare clinică majoră a RAA, nu are leziuni anatomo-patologice specifice. S-au descris leziuni difuze de tip arteritic, degenerescenţe celulare, infiltraţii perivasculare cu celule rotunde şi uneori hemoragii peteşiale în cortex, cerebel şi nucleii bazali. Lichidul cefalo-rahidian este normal. Leziuni exsudative şi proliferative nedefinite, fără o specificitate şi o semnificaţie clinică clară, sunt rareori observate.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este variabil în raport cu 1) amploarea interesării cordului, articulaţiilor, pielii, sistemului nervos central, 2) vârsta bolnavilor, 3) momentul apariţiei fenomenelor clinice şi al examinării bolnavului. Variabilitatea manifestărilor clinice depinde de numărul şi tipul organelor interesate şi severitatea afectării lor. Manifestările clinice majore ale RAA sunt: poliartrita, cardita, coreea, nodulii subcutanaţi şi eritemul marginat. Bolnavii prezintă adeseori asociate semne clinice nespecifice considerate „minore“ (artralgii, febră, antecedente de RAA, modificări de laborator) (tabelul I).

TABELUL I

Criteriile Jones (revizuite)
pentru diagnosticul RAA – (1988)

Manifestări majore	Manifestări minore
Cardita	**Antecedente de RAA sau boală cardiacă reumatismală**
Poliartrita	**Artralgii**
Coreea	**Febră**
Eritemul marginat	**Reactanți ai fazei acute, VSH, proteina C reactivă, leucocitoză**
Noduli subcutanați	**Prelungirea intervalului P–R**

Evidențe care susțin prezența infecției streptococice
Creșterea titrului anticorpilor antistreptococici (ASLO și alții)
Izolarea streptococului grup A în culturile din secrețiile faringiene
Scarlatina recentă

Debutul RAA apare la 1–5 săptămâni (în medie 19 zile) de la o infecție streptococică faringiană care poate fi paucisimptomatică (52–70% din cazuri) sau asimptomatică (1/3 din cazuri). La 75% din cazuri, începutul bolii este acut cu febră, poliartralgii, stare generală alterată și uneori dureri abdominale sugerând o apendicită acută. La 25% din cazuri boala debutează insidios, fără poliartrită sau semne de cardită manifeste. Cardita prezentă la 40–50% dintre bolnavi poate scăpa examenului clinic și poate evolua neobservată, constituindu-se după mai mulți ani leziuni cronice valvulare și miocardice. Coreea apare tardiv în evoluția bolii, de obicei când alte manifestări ale bolii au dispărut. Epistaxis, adeseori sever, poate fi observat atât la debut cât și în evoluția RAA.

În perioada de stare bolnavii prezintă fenomene generale (febră, astenie, fatigabilitate, paloare, transpirații, epistaxis) și poliartrită sau cardită; manifestările nervoase (coreea), eritemul marginat și nodulii subcutanați se întâlnesc mai rar în timpul bolii constituite.

Febra este prezentă la aproape toți bolnavii, încă de la debut fiind considerată ca indicator al inflamației reumatismale. Ea are aspecte variate (hiperexie, febră neregulată, subfebrilitate prelungită), se menține peste 3 săptămâni – în absența tratamentului – și prezintă ascensiuni când sunt interesate noi articulații sau organe (cardită, pleurezie, pneumonie).

Poliartrita. Atacul clasic de RAA se prezintă ca o poliartrită acută migratorie acompaniată de semne şi simptome de boală febrilă. De obicei sunt interesate articulaţiile mari ale membrelor (genunchi, glezne, coate, pumni, umeri) şi mult mai rar articulaţiile mici de la mâini, şold, articulaţiile intervertebrale, sterno-claviculare şi temporomandibulare. Articulaţiile sunt tumefiate, eritematoase, calde, extrem de dureroase şi cu marcată impotenţă funcţională. Inflamaţia articulară persistă 7 zile, regresează treptat în 3–4 săptămâni şi se vindecă spontan cu restitutio ad integrum. Deşi pot fi interesate mai multe articulaţii concomitent, RAA se caracterizează prin aspectul „migrator" al poliartritei, prinderile articulare interesând în succesiune mai multe articulaţii (în medie 6 articulaţii). Dacă bolnavii sunt trataţi cu substanţe antiinflamatorii prinderile articulare pot fi pauciarticulare sau monoarticulare. În unele cazuri bolnavii au numai artralgii fără modificări inflamatorii articulare. Uneori, după episoade repetate de RAA cu poliartrite pot apărea artropatii interesând articulaţiile metacarpofalangiene considerate a fi produse de o fibroză periarticulară (artrita Jaccoud).

Cardita. Cel mai de temut aspect al RAA îl constituie apariţia carditei. Semnele clinice ale carditei apar în cele mai multe cazuri în prima săptămână de evoluţie a RAA şi sunt prezente la 85% dintre bolnavii cu cardită în primele 3 săptămâni de la debutul bolii.

Manifestările clinice ale carditei reflectă prezenţa miocarditei, endocarditei, pericarditei, izolate sau asociate (pancardită).

Miocardita apare la toţi bolnavii cu cardită. Manifestările clinice care relevă prezenţa miocarditei sunt tahicardia, aritmiile, cardiomegalia şi insuficienţa cardiacă. Tahicardia (100–120 bătăi/min) este discordantă cu febra şi persistentă după dispariţia acesteia. Ea poate fi evidentă după un efort minim. Zgomotele cardiace sunt adeseori diminuate şi frecvent sunt prezente galopul protodiastolic sau presistolic. Intensitatea suflurilor vechi sau a suflurilor sistolice mitrale de dilataţie poate fi diminuată. Adeseori apar aritmii atriale (în special fibrilaţie atrială), joncţionale sau ventriculare (EV, TPV), tulburări de conducere A–V, intraventriculare (BRD, BRS) şi disociaţii sinonodale. Blocul AV gr. I apare la 20%–33% din cazuri şi la bolnavii fără cardită; dispariţia la administrarea de atropină sugerează natura funcţională a acestuia. Cardiomegalia produsă de dilataţia cordului este mai frecventă la copii (peste 50% din cazuri).

Insuficienţa cardiacă apare numai la 5–10% din cazuri, fiind mai frecventă în cursul recurenţelor RAA. Diagnosticul insuficienţei cardiace este dificil la copil şi impune repetate examene clinice (tahicardie, galop, cardiomegalie, raluri pulmonare), radiologice şi ecocardiografice (dilatarea progresivă a cordului, stază pulmonară, fracţia de ejecţie şi fracţia de scurtare reduse etc.).

Endocardita apare la 80% din cazuri, fiind mai frecvent diagnosticată decât miocardita. Valvulita reumatismală este localizată de obicei la orificiul mitral (50%), aortic (20%) sau ambele orificii (29%); numai la 1% din cazuri interesează tricuspida sau pulmonara. Clinic, se traduce prin modificarea zgomotelor cardiace (zgomote asurzite, înfundate, de „taburcă arabă"), apariţia unor sufluri organice de insuficienţă valvulară sau modificarea suflurilor preexistente.

Suflul sistolic de regurgitare mitrală este cea mai obişnuită manifestare a endocarditei (de 3 ori mai frecvent ca suflul de regurgitare aortică) şi apare de obicei primul, în săptămâna 1–4 de boală. Este localizat apexian, iradiază în axilă, este de gradul II–IV, de tonalitate înaltă şi nu se modifică cu schimbarea

poziției. Trebuie diferențiat de suflurile funcționale, care au intensitate mai mică, tonalitate muzicală, pot fi pluriorificiale, iradiază spre baza cordului, sunt modificate de respirație, de poziție și sunt intensificate de emoții, febră, tahicardie etc. Diferențierea este dificilă, mai ales la copii unde suflurile pot coexista. Prezența suflului sistolic organic mărește mult riscul dezvoltării sechelelor valvulare fibroase.

Suflul mezodiastolic apexian (suflul Carey-Coombs) – deși apare rareori (5,4–15%) are o mare semnificație diagnostică. Începe după zg. III și se termină înaintea zg. I, are o tonalitate joasă și poate fi tranzitoriu. Apare ca o prelungire sau o accentuare a zgomotului III și este caracteristic valvulitei mitrale confirmând semnificația organică a suflului sistolic apexian. Nu trebuie confundat cu sacada inițială a uruiturii diastolice mitrale, expresie a unei valvulite mitrale cicatriceale.

Suflul diastolic aortic – dulce, aspirativ, de tonalitate înaltă, apare în săptămâna a 2–3-a de boală și are o mare valoare diagnostică, evidențiind apariția unei insuficiențe aortice.

În cursul recurențelor de RAA, endocardita este sugerată de modificarea intensității și duratei suflurilor preexistente și de apariția unor sufluri organice noi.

Pericardita – observată frecvent la necropsie – este diagnosticată numai la 6–13% din cazuri. Pericardita se asociază frecvent cu valvulite sau miocardită, formele izolate fiind rare. Clinic, bolnavii prezintă dureri precordiale, frecături pericardice și rareori mărirea cordului (în formele exsudative).

Nodulii subcutanați (Maynet) apar sub forma unor elemente roșii, ferme, dureroase, de 0,5–2 cm, localizate pe suprafețele osoase proeminente, pe tendoanele extensorilor de la mâini și picioare. Sunt variabili ca număr (de la 1 la 30), pot fi simetrici și au o evoluție de la câteva zile la câteva săptămâni, uneori în puseuri. Deși considerați ca semn major de RAA, apar relativ rar (5%), la câteva săptămâni de la debut și se asociază frecvent cu carditele grave.

Eritemul marginat se întâlnește de asemenea relativ rar (5–10%) și nu este patognomonic bolii; are evoluție fugace de ore, zile sau săptămâni, și poate recidiva. Apare sub forma unui placard eritematos nepruriginos, al cărui centru se decolorează, devine inelar, ușor reliefat, nedureros și capătă în final un aspect serpiginos pe pielea palidă. Apare predominant pe trunchi și pe zona proximală a membrelor, respectând fața și zonele distale.

Coreea sydenham. Apare la femei în perioada pubertății după o perioadă de latență de câteva luni, când fenomenele clinice acute de RAA au dispărut și testele de laborator s-au normalizat. Manifestările neurologice constau în mișcări involuntare, oboseală musculară și labilitate emoțională. Mișcările involuntare neregulate sunt cel mai adesea localizate la față (grimase, dificultăți de vorbire, treceri de la zâmbet la „masca piatră"), limbă (aspect de „sac de viermi"), extremități (dificultăți la scris sau alte activități manuale, la mâncat) etc. Mișcările involuntare sunt exacerbate de diverși excitanți și se reduc în somn. Bolnavii prezintă slăbiciune musculară, dificultăți în menținerea unei poziții fixe, mersul îngreunat, mișcări pendulare ale membrelor etc. Labilitatea emoțională generează tulburări comportamentale, stări conflictuale, agitație, incoordonare, fenomene amplificate de emoții, efort sau de oboseală și reduse în somn și de sedative. Coreea persistă câteva săptămâni, rar câteva luni și se vindecă fără sechele. În absența profilaxiei antireumatismale, bolnavii pot prezenta noi atacuri de RAA care evoluează adesea cu cardită.

Alte manifestări – *Manifestări pleuro-pulmonare* – apar adesea în contextul unei cardite severe, de cele mai multe ori ca expresie a insuficienței cardiace și nu a afectării reumatismale specifice. Bolnavii pot prezenta *pleurezie reumatismală*, sero-fibrinoasă, adeseori bilaterală „în basculă“, asociată sau nu cu pericardită. Lichidul pleural este clar, bogat în albumine, cu celularitate mixtă (placarde endoteliale și limfocite) și cu răspuns prompt la tratament antiinflamator.

În formele severe de RAA se poate găsi o *pneumopatie acută reumatismală*, uneori cu tablou sever de detresă respiratorie acută cu edem pulmonar acut și/sau focare atelectatice multiple.

Manifestările digestive se prezintă de cele mai multe ori sub forma unor simple acuze subiective (anorexie, grețuri, vărsături, diaree). La 5% din cazuri pot apărea crize dureroase abdominale care mimează un abdomen acut și impun diferențierea de apendicita acută, de purpura anafilactoidă, de boala microvasculară mezenterică, de stări septice etc.

Determinările renale sunt rare la bolnavii cu RAA. Poate apărea în mod excepțional discretă proteinurie sau microhematurie tranzitorie, expresie a unei glomerulonefrite prin mecanism imun.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Nu există teste de laborator specifice RAA. Obiectivele investigațiilor de laborator sunt:

A. Depistarea infecției streptococice.
B. Evidențierea prezenței și evoluției inflamației reumatismale.
C. Diagnosticul afectărilor sistemice și în special al carditei.

A. **Evidențierea infecției streptococice** se poate realiza prin a) izolarea streptococului gr. A din faringe și/sau b) evidențierea anticorpilor antistreptococi în serul bolnavilor.

a) *Culturile din exsudatul faringian* efectuate în momentul depistării clinice a RAA sunt pozitive numai la 20%–65% dintre bolnavi. Aceste izolări au o mică valoare diagnostică, mai ales la copii, deoarece pot evidenția purtători de germeni care nu fac boala sau infecții intercurente fără relație cu RAA. Însămânțările se fac pe geloză cu sânge de oaie sau de cal conținând sau nu antibiotice selective și se citesc la 24–72 de ore. Metodele rapide de evidențiere a antigenelor streptococului gr. A în faringe folosind tehnici enzimatice sau anticorpi monoclonali au o sensibilitate de 90%–95% și o specificitate de 85%–99%. Reacțiile pot fi negative dacă culturile sunt sărace în germeni (sub 100 colonii) și nu pot fi folosite ca metode de depistare sistematică a infecțiilor streptococice.

b) *Determinarea anticorpilor antistreptococici* (antistreptolizina O (ASLO), antistreptokinaza, antihialuronidaza, antidezoxiribonucleaza B (anti –DNA-aza B) și antinicotindiadenil nucleotidaza (anti-NAD) în serul bolnavilor este utilă în afirmarea existenței unei infecții cu acest germen, dar nu poate confirma prezența RAA). Titrurile acestor anticorpi cresc în ser după infecțiile streptococice acute, ating valori maxime la aproximativ 2 luni și scad apoi

treptat până la normalizare la 6 luni. Aceste titruri au valori maxime la cei care prezintă clinic poliartrită şi cardită şi sunt normale la cei cu coree. Titrul ASLO, cel mai folosit în clinică (valori normale de 333 u la copii şi 250 u la adulţi), creşte după 2 săptămâni de la debutul bolii la 80%–85% din cazuri, atinge valori maxime la 4–5 săptămâni şi scade progresiv până la normalizarea valorilor în 6 luni. *Testul steptozin R*, metodă de aglutinare care detectează prezenţa a multipli anticorpi antistreptococici, este superioară testului ASLO. Determinarea concomitentă a unei baterii de teste (ASLO, antihialuronidaza, anti DNA-aza şi anti NAD-aza) cresc şansele de confirmare a bolii la 95%.

Existenţa anticorpilor în ser evidenţiază existenţa unei infecţii streptococice recente, dar nu reflectă prezenţa unei inflamaţii reumatismale active.

B. **Testele de evidenţiere a inflamaţiei reumatismale,** deşi nespecifice permit obiectivarea procesului inflamator şi urmărirea evoluţiei bolii.

VSH este mult crescută, adesea peste 100 mm la 1 oră, la debutul bolii, scade progresiv până la normalizare după tratamentul antiinflamator şi poate creşte brusc în „rebound"-ul apărut după întreruperea tratamentului. *Proteina C reactivă* creşte semnificativ în episoadele acute ale bolii fiind considerată superioară VSH-ului în evaluarea evoluţiei RAA. Valorile *fibrinogenului plasmatic* cresc uneori peste 100 mg/dl şi constituie un indice de apreciere a evoluţiei bolii şi a eficienţei terapiei. *Electroforeza* evidenţiază creşteri ale alfa-2-globulinelor. *Complementul seric* poate fi uşor crescut. *Complexele imune* circulante variază nesemnificativ, fiind în cele mai multe cazuri în limite normale.

Hemograma evidenţiază prezenţa unei anemii moderate, normocromă, normocitară care se menţine pe perioada evoluţiei inflamaţiei reumatismale şi este influenţată de corticoterapie.

C. **Diagnosticul carditei reumatismale** şi a altor interesări organice este facilitat de examene repetate electrocardiografice, ecocardiografice, radiologice şi altele.

Electrocardiograma este modificată la marea majoritate a bolnavilor cu cardită (95% din cazuri). Aceste modificări nu sunt specifice sau sensibile şi diagnosticul de cardită nu poate fi făcut numai pe baza modificărilor ECG. Bolnavii pot prezenta tulburări de ritm (extrasistole atriale şi ventriculare, disociaţie sinonodală, fibrilaţie atrială) şi de conducere şi modificări ale fazei terminale. Blocul AV – gr. I, semn minor de diagnostic al RAA, apare în proporţie de 20–33% atât la bolnavii care au, cât şi la cei care nu au cardită. Denivelări ale segmentului ST şi aplatizarea sau negativarea undei T evidenţiază prezenţa miocarditei sau a pericarditei. Aceste modificări au semnificaţii numai corelate cu evoluţia tabloului clinic şi biologic.

Ecocardiograma este o metodă neinvazivă valoroasă, evidenţiind prezenţa pericarditei, a dilataţiilor cavităţilor atriale şi ventriculare, a regurgitărilor mitrale sau aortice, precum şi modificările funcţiei miocardice. Examenul ecocardio Doppler permite diagnosticul regurgitării mitrale atunci când suflurile sistolice nu sunt depistate clinic.

Examenul radiologic poate evidenţia modificări ale siluetei cardiace datorate unor valvulopatii anterior constituite, apariţia cardiomegaliei şi reducerea amplitudinii mişcărilor cardiace sugerând prezenţa miocarditei sau a pericarditei. Examenul plămânului permite evidenţierea semnelor date de insuficienţa cardiacă, precum şi a infiltraţiilor parenchimatoase şi a pleureziilor migratorii, expresie a unei pneumonii sau pleurezii reumatismale.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al RAA se bazează pe evidențierea **criteriilor Jones** elaborate în 1955 și revizuite în 1988 (tabelul II).

TABELUL II

Diagnosticul diferențial al RAA

I. BOLI CU MANIFESTĂRI ARTICULARE

1. *Boli infecțioase*
   - Hepatita virală
   - Boli virale
   - Reumatismul secundar infecțios
   - Artrita gonococică
   - Osteocondrite
   - Endocardita infecțioasă
2. *Boli imunologice cu manifestări articulare*
   - Boala serului
   - Purpura Schönlein-Henoch
   - Angioedemul
   - Sarcoidoza
   - Alergii medicamentoase
   - Urticaria
3. *Boli de colagen*
   - Poliartrita reumatoidă
   - Lupusul eritematos diseminat
   - Spondilita anchilozantă
4. *Boli metabolice*
   - Guta
5. *Boli hematologice*
   - Leucoze acute
   - Boala Hodgkin
   - Crizele hemolitice în anemia drepanocitară

II. BOLI CARDIACE

1. Endocardita infecțioasă acută și subacută
2. Miocardite și pericardite
   - virale
   - tuberculoase
   - colagenoze
   - infecții cu Mycoplasme, Rickettsii, Chlamidii etc.
3. Valvulopatii congenitale
4. Prolapsul de valvă mitrală
5. Valvulopatii cronice reumatismale
6. Sindromul Marfan

Prezența a două criterii majore sau a unui criteriu major și două minore indică o mare probabilitate de RAA. Observații recente au confirmat caracterul satisfăcător al criteriilor Jones modificate pentru afirmarea diagnosticului de RAA și au arătat că elementele clinice dominante sunt poliartrita și cardita, adeseori asociate.

Diagnosticul carditei se face prin evidențierea modificărilor clinice de miocardită, endocardită sau pericardită, precum și pe atestarea paraclinică a infecției streptococice și a inflamației reumatismale active.

După Stollerman *criteriile clinice majore* care permit *diagnosticul carditei* sunt: 1) sufluri cardiace organice care nu au fost prezente anterior; 2) mărirea cordului; 3) prezența insuficienței cardiace; 4) frecături pericardice sau semne de exsudat pericardic.

Apariția inechivocă a unora dintre cele 4 criterii clinice la un bolnav cu RAA confirmat clinic și biologic permit afirmarea diagnosticului de cardită. Prezența acestor semne la bolnavi fără poliartrită sau alte manifestări clinice de RAA impune o largă explorare pentru atestarea naturii reumatismale a carditei și excluderea altor cauze.

Diagnosticul diferențial al RAA se face în raport cu tabloul clinic dominant și vizează în special diagnosticul poliartritei și al carditei (tabelul II).

Poliartrita reumatismală trebuie diferențiată de alte artrite produse de bolile de colagen (LED, poliartrită reumatoidă etc.), infecții, septicemii, tuberculoză etc. Caracterul inflamator, migrator și saltant al prinderilor articulare, antecedentele recente de faringită streptococică, modificările de laborator care atestă natura reumatismală a inflamațiilor articulare și proba terapeutică atestă natura reumatismală a poliartritei.

Cardita reumatismală trebuie diferențiată de prolapsul de valvă mitrală, cardiopatiile hipertrofice obstructive, mixomul atrial, manifestările cardiace din bolile de colagen, miocarditele și pericarditele virale și endocarditele infecțioase. Examenul clinic și examenele ecocardiografice, ECG, radiologice și biologice (ASLO, VSH, fibrinogen, culturi din exsudatul faringian etc.) permit afirmarea naturii reumatismale a modificărilor cardiace.

EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Atacul acut evoluează 6–12 săptămâni. Formele de RAA cu cardită au o evoluție de 3–6 luni și în 5% din cazuri se prelungește peste 6 luni („febra reumatismală cronică").

Cardita, singură sau asociată cu alte manifestări de RAA, apare la 91% din cazurile la vârste sub 17 ani și ocazional la vârste peste 25 ani. Severitatea carditei prelungește durata evoluției RAA. Terapia antiinflamatorie limitează manifestările clinice, dar pare a nu scurta evoluția bolii. Leziunile valvulare cronice fibro-cicatriceale care produc modificări hemodinamice (insuficiență mitrală, stenoză mitrală, insuficiență aortică, singure sau asociate) sunt singurele sechele serioase ale RAA. Bolnavii cu miocardite reumatismale recurente pot dezvolta, de obicei în asociație cu valvulopatii, un tablou clinic asemănător cardiomiopatiei dilatative.

Prognosticul bolii este excelent la bolnavii fără cardită la care vindecarea apare la 94–96% dintre bolnavi și se menține peste 10 ani. Prognosticul este mai prost la bolnavii cu cardită la care vindecarea completă a leziunilor cardiace inițiale se constată la 30% la 5 ani și la 40% la 10 ani. Profilaxia cu penicilină a ameliorat semnificativ prognosticul RAA, inclusiv la cei cu cardită, leziunile valvulare cicatriceale apărând numai la 18% după 5 ani și la 30% după 10 ani. Recurențele RAA cresc riscul apariției bolilor valvulare. Femeile au tendința de a dezvolta leziuni valvulare fibro-cicatriceale și stenoză mitrală. Evoluția unor leziuni valvulare și apariția re-stenozărilor postoperatorii la bolnave fără evidențe de recurență sau activitate a RAA, sugerează intervenția unor factori favorizanți de teren mai importanți decât inflamația reumatismală însăși.

Recurențe ale RAA apar frecvent în primul an de la primul atac și se răresc în următorii 3–5 ani. Incidența recurențelor RAA este condiționată de vârstă,

climă, condițiile de locuit, ocupația și intervalul față de ultimul atac. Frecvența recidivelor scade cu vârsta, fiind rare la adulți. Aceasta este în relație cu scăderea la oamenii în vârstă, a ratei infecțiilor cu streptococ reumatogen și a ratei de reactivare reumatică după infecțiile streptococice. Incidența RAA, care la primul atac este de 3% din totalul infecțiilor faringiene streptococice, este de 65% la cei care au avut un atac de RAA și repetă infecțiile streptococice. Incidența RAA scade progresiv odată cu îndepărtarea de primul atac.

Bolnavii care au cardită severă și dezvoltă boli valvulare și cei care au reacții imunologice intense cu titru ASLO crescute, au un risc sporit de apariție a recidivelor RAA și a carditei. Fiecare recidivă de cardită agrevează leziunile valvulare și miocardice anterior constituite.

Mortalitatea este de 1% la primul puseu de RAA, în relație cu apariția carditei și a insuficienței cardiace. Actualmente, bolile valvulare reumatismale sunt compatibile cu o lungă supraviețuire, vârsta medie de deces depășind 60 de ani.

TRATAMENT

TRATAMENTUL CURATIV

Tratamentul curativ al RAA și al carditei reumatismale au ca obiective eradicarea infecției streptococice, reducerea proceselor inflamatorii, prevenirea cardiopatiilor reumatismale cronice și tratamentul complicațiilor carditei, (tabelul III).

TABELUL III

Tratamentul atacului acut de RAA

Severitatea clinică	*Tratament*
I – Artralgii, artrite medii fără cardită	Analgezice: (codeină, acid propoxyfenic)
II – Artrita medie sau severă, fără cardită – Cardită, cu sau fără cardiomegalie, fără insuficiență cardiacă	Aspirina – 90–100 mg/kg/corp/zi 2 săptămâni (crește doza dacă este nevoie) – 60–70 mg/kg/corp/zi încă 6 săptămâni
III – Cardită cu insuficiență cardiacă ± manifestări articulare	Prednison – 40–60 mg/zi (sau mai mult dacă este nevoie) scăzut treptat după 3 săptămâni, adăugând Aspirina – continuată câteva luni.

În perioada acută a bolii măsurile generale constau în repaus la pat, regim hidro-zaharat cu peste 1500 ml lichide pe zi, tratament simptomatic (combaterea febrei şi atralgiilor cu codeină sau acid propoxifenic) şi desfăşurarea unui program de investigaţii pentru precizarea diagnosticului şi evaluarea evoluţiei.

Eradicarea infecţiilor cu streptococ betahemolitic se face prin administrarea i.m. timp de 10 zile a *penicilinei cristaline 1 200 000–1 600 000 u i.m.* pe zi la 6–8 ore sau a *benzatinpenicilinei* (Moldamin, Extenciline, Bicillin) în doză unică de 600 000–1 200 000 u i.m. În caz de alergie la penicilină se va administra eritromicină 40 mg/kg/corp/zi la copii şi 1 g/zi la adulţi. Nu se recomandă folosirea tetraciclinei şi a sulfamidelor, întrucât există suşe rezistente de streptococ la tetracicline. După 10 zile de tratament antibiotic continuu, bolnavul va fi inclus în programul de profilaxie a recurenţelor, deoarece reinfecţiile streptococice determină forme prelungite de cardită care duc la deteriorări valvulare severe.

Tratamentul antiinflamator al RAA şi al carditei constă în administrarea de salicilat de sodiu sau a derivaţilor cortizonici, la bolnavii cu forme severe de cardită (tabelul III). Aceste medicamente influenţează simptomatologia clinică, combat anemia, anorexia şi alte simptome, dar nu sunt curative şi se pare că ar prelungi evoluţia bolii.

Administrarea substanţelor antiinflamatorii va fi întârziată până la confirmarea diagnosticului deoarece atât aspirina cât şi prednisonul pot masca natura reumatismală a inflamaţiei articulare şi a carditei.

La bolnavii cu forme minore de cardită, fără insuficienţă cardiacă sau pericardită, se recomandă salicilatul de sodiu sau aspirina în doză de 100 mg/kg/corp/zi, administrate per os la interval de 4 ore, după mese sau după ingestia de lapte, pentru limitarea iritaţiei gastrice produse de salicilaţi. Dozele de atac se menţin în medie 14 zile după care, în raport cu dispariţia febrei şi a artritei şi modificarea probelor biologice, se reduc la două treimi din dozele iniţiale, în administrare la intervale de 6 ore, menţinându-se tratamentul timp de 6–12 săptămâni. În cursul tratamentului pot apărea greaţă, vărsături, hiperpnee, reducerea auzului, polipnee etc.

În formele medii şi severe de cardită şi îndeosebi la cei cu insuficienţă cardiacă, cardiomegalie semnificativă şi/sau pericardită se recomandă folosirea corticoterapiei, care reduce mai rapid şi eficient inflamaţia cordului decât aspirina. Cel mai larg folosit în practică este prednisonul administrat în doză de 1–1,5 mg/kg/corp/zi, timp de 2–3 săptămâni, după care se reduc dozele cu 5 mg la 3–4 zile, menţinându-se tratamentul 8–12 săptămâni. Tratamentul se poate continua cu aspirină timp de 3–4 săptămâni pentru evitarea fenomenelor de *rebound*. Terapia cortizonică nu este asuperioară aspirinei în prevenirea bolilor valvulare reziduale. În timpul terapiei cu prednison se recomandă regim hiposodat şi administrarea intermitentă de diuretice.

Bolnavii cu poliartrită fără cardită pot fi trataţi numai cu codeină până când se stabileşte natura reumatismală a poliartritei. Tratamentul RAA fără cardită se bazează pe administrarea aspirinei în doze de 6–9 g/zi la bolnavii cu o greutate peste 70 kg şi în doze proporţional mai mici la cei cu greutate mai mică. Dozele vor fi reduse la 2/3 şi ulterior la 50% din valorile iniţiale în raport cu dispariţia febrei şi artritei şi ameliorarea semnelor biologice ale inflamaţiei reumatismale (VSH, Proteina C-reactivă).

Glucocorticoizii sau salicilații au numai un efect redus sau nici un efect în tratarea coreei.

Rebound-ul activității reumatismale poate apărea la câteva zile până la 2–5 săptămâni de la întreruperea tratamentului antiinflamator, mai frecvent la sistarea terapiei cu prednison. Acesta se caracterizează prin febră, artralgii sau artrită și eventual reapariția suflurilor, a pericarditei și a fenomenelor de insuficiență cardiacă. VSH crește și Proteina C-reactivă este pozitivă. În formele moderate fenomenele dispar în 7–14 zile fără tratament. La bolnavii cu manifestări mai severe de cardită se preferă administrarea salicilatului de sodiu și rareori a prednisonului, pentru o perioadă de încă 3–4 săptămâni.

Insuficiența cardiacă, determinată de leziunile miocardice exsudative și de tulburările hemodinamice ale valvulopatiilor, de aritmii și pericardite acute exsudative, se tratează cu prednison în doză de 2 mg/kg/corp/zi. Pentru controlul manifestărilor de insuficiență cardiacă se folosesc preferențial diuretice (furosemid 40–80 mg/zi, hidroclorotiazidă 50–100 mg/zi); preparatele digitalice sunt puțin eficace și pot produce aritmii ventriculare.

Repaosul la pat este indicat în toate cazurile de RAA și cardită și va fi menținut 3–6 săptămâni în raport cu severitatea bolii. În timpul repausului la pat sunt recomandate mișcări pasive, masaj și alte proceduri pentru evitarea hipotrofiilor musculare. Eforturile fizice vor fi mult limitate, cel puțin 6 luni de la debutul carditei.

Regimul alimentar al bolnavului cu RAA și cardită va fi normocaloric, bogat în vitamine și desodat, mai ales la cei cu insuficiență cardiacă și care fac tratament cu corticoizi. Mesele vor fi mici și repetate și se vor evita alimentele greu digerabile sau iritante ale mucoasei gastrice. În perioada febrilă se va asigura un aport lichidian corespunzător (1,5–2 l/24 ore).

PROFILAXIA

Profilaxia vizează prevenirea apariției RAA și a carditei (profilaxie primară) și a recurențelor (profilaxie secundară).

Profilaxia primară constă în depistarea și tratarea precoce și corectă a faringitei streptococice cu penicilină 1 200 000 u/zi timp de 10 zile. Acest tratament poate fi înlocuit cu aceeași eficacitate prin administrarea unei doze unice intramusculare de benzatin-penicilină G (600 000 u. la copii sub 30 kg și 1 200 000 u. la cei peste 30 kg). Penicilina V poate fi administrată oral – 200 000–400 000 u. la 6 ore. La cei sensibili la penicilină se va administra per os eritromicină 250 mg la 6 ore.

Profilaxia primară a RAA și carditei trebuie făcută cu mai multă exigență în colectivitățile închise și semiînchise de copii, adolescenți și tineri, fiind necesar ca uneori să se extindă la întreg colectivul. Deoarece 1/3–1/2 din infecțiile faringiene cu streptococ betahemolitic sunt asimptomatice sau nu determină simptome suficient de sugestive (angină, febră, cefalee, adenopatie reumatismală) ele sunt ignorate și profilaxia primară nu este efectuată.

Profilaxia secundară are ca obiectiv prevenirea recurențelor de cardită și este obligatorie la toți bolnavii care au făcut un prim puseu de RAA, cu sau fără cardită. Depistarea și eradicarea focarelor de infecție faringo-amigdaliană și efectuarea de culturi din exsudatul faringian pentru depistarea streptococului

betahemolitic în infecțiile acute ale căilor respiratorii sunt necesare la bolnavii cu valvulopatii reumatismale.

Tratamentul profilactic cu benzatin-penicilina G 1 200 000 u. la 3 săptămâni sau cu penicilina V 250 000–400 000 u/zi se menține cel puțin 5 ani de la atacul de RAA până la vârsta de 20–25 ani, (tabelul IV). La cei cu valvulopatii reumatismale cronice unii autori recomandă continuarea profilaxiei până la vârsta de 40 ani. În formele severe profilaxia cu antibiotice se recomandă a se face toată viața (tabelul IV). În caz de alergie la penicilină, se va administra continuu, pe perioadele menționate, sulfadiazină sau eritromicină 1g/zi. Prin aplicarea corectă a programului de profilaxie a recurențelor de RAA, riscul apariției acestora se reduce cu 80%, iar valvulopatiile reumatismale cronice apar mai rar și sunt mai puțin severe. O exigență mare în aplicarea corectă a programului de profilaxie a recurențelor se va arăta îndeosebi față de bolnavii care au prezentat cardită la primul atac de RAA, știut fiind că cei care au făcut cardită la primul atac de RAA, vor face cu mare probabilitate cardită și la următoarele atacuri. În aceste situații se va utiliza obligatoriu numai benzatin-penicilina i.m. la 3 săptămâni, iar tratamentul profilactic se va prelungi și după vârsta de 25 ani. În situațiile în care, în pofida faptului că primesc benzatin-penicilină la 3 săptămâni, bolnavii fac infecții cu streptococ betahemolitic, aceștia vor fi tratați după schema prezentată la eradicarea infecției streptococice.

TABELUL IV

Profilaxia secundară în RAA

a) **Se va efectua:**
- cel puțin 5 ani de la ultimul atac de RAA
- până la vârsta de 25–30 de ani (la adulți)
- uneori toată viața la cei cu valvulopatii severe.

b) **Medicamente indicate** (în ordinea eficienței):
1. Benzatin penicilină (Moldamin) intramuscular 1 200 000 la 3–4 săptămâni (la adulți)
2. Penicilină oral (Penicilina V) 200 000 u.i. de 2 ori/zi
3. În alergiile la penicilină:
   - Eritromicină – oral: 1 g/zi adulți
     200 mg de 2 ori/zi copii
   - Sulfadiazină: 1 g/zi adulți
     500 mg/zi la copii

Eradicarea completă a RAA ar putea fi înfăptuită prin realizarea unui vaccin antistreptococic care să prevină infecțiile faringiene. Cercetările s-au îndreptat spre realizarea unui vaccin antistreptococic derivat din proteinele M cu putere antigenică mare și toleranță bună. Deși studiile sunt încurajatoare, vaccinul antistreptococic nu se află încă în stadiul de folosire în profilaxia RAA.

O componentă importantă a profilaxiei primare a carditei și RAA este ridicarea nivelului educației, îmbunătățirea condițiilor de viață și igienice ale populației, evitarea aglomerațiilor în perioadele epidemiilor streptococice și alte măsuri de igienă generală.

CAPITOLUL VII

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Prof. dr. ALEX. CÂMPEANU

Definiție – Endocardita infecțioasă (EI) este o boală infecțioasă gravă, în care grefe septice localizate pe endoteliu valvular sau pe alte structuri cardiace normale sau patologice produc vegetații care determină deteriorări structurale și funcționale locale și embolii sistemice. Localizarea infecțiilor la nivelul șunturilor arterio-venoase și a coarctației de aortă, deși au un tablou clinic asemănător, se definește cu termenul de endarterită.

Boala a fost descrisă în anii 1882 și 1885 de către Jaccoud în Franța și Osler în Anglia și este cunoscută și sub denumirea de boala Jaccoud-Osler, endocardită bacteriană sau subacută. Infecțiile pot fi produse de microorganisme intens patogene (ex.: stafilococ) și au de obicei evoluție acută sau de germeni cu o patogenitate mai redusă (ex.: streptococul viridans) cu o evoluție subacută. EI debutează brusc sau insidios, poate avea o evoluție fulminantă sau prelungită și sunt mortale dacă nu sunt tratate. Spectrul clinic al bolii este foarte larg și variază de la tabloul unei boli subacute, indolente și deteriorante (EI subacută) la cel al unei boli infecțioase explozive, acute sau supraacute (EI acută). Febra, semnele periferice, deteriorările valvulare cardiace, emboliile arteriale, anemia, splenomegalia și hematuria sunt caracteristice bolii. Distrugerile valvelor mitrale și aortice pot produce insuficiență mitrală sau aortică acută. Embolii și anevrisme micotice pot apărea la nivelul arterelor cerebrale sau periferice. Diagnosticul precoce și terapia promptă și agresivă antiinfecțioasă și chirurgicală au o importanță majoră pentru supraviețuirea bolnavilor.

Clasificare – EI este obișnuit clasificată în 1) acută și 2) subacută. *EI acute* apar cel mai frecvent pe valve normale, au un tablou clinic sever și netratate duc la deces în mai puțin de șase săptămâni. *EI subacute* apar de obicei la bolnavii cu boli valvulare sau congenitale, au o evoluție clinică trenantă și netratate duc la deces în 3–12 luni.

În raport cu particularitățile etiopatogene și clinice, EI sunt clasificate în: 1. endocardite pe valve native; 2. endocardite pe proteze valvulare; 3. endocardita toxicomanilor. La cei protezați valvular EI pot fi: a) – precoce, când apar în primele 60 de zile de la operație, sau b) – tardive, când apar după 60 de zile de la protezare. Este de preferat clasificarea etiologică, în raport cu agentul infectat (ex.: EI cu *Streptococcus viridans*).

Incidență – În țările europene se înregistrează anual aproximativ 18–26 cazuri la un milion de locuitori. EI apar la 0,3%–5,4% dintre bolnavii spitalizați (un caz la 1 000 internați), la 10–15% dintre bolnavii valvulopați, la 0,6–6% dintre bolnavii cu proteze valvulare și 0,9–3,9% dintre bolnavii cu alte proteze cardio-vasculare. EI are un prim vârf al incidenței sale în jurul vârstei de 30 de ani, când sunt afectate predominant bolnavele care au valvulopatii reumatismale și un al doilea vârf după 50–60 ani, când boala apare mai frecvent la bărbați care au boli valvulare degenerative.

Peste 50% dintre bolnavii cu EI au vârste peste 50 de ani și 20–25% peste 60 de ani. Boala apare mai frecvent la bărbați decât la femei (raport 2:1–5:1), diferențele fiind mai mari la vârste înaintate (8,8:1 după 60 de ani). Boala este rară în copilărie.

Streptococul netipabil (40,4% din cazuri) și din grupul „D" (21,9% din cazuri) determină cel mai frecvent EI, mai ales subacute pe valve native și la vârste de peste 60 de ani, iar stafilococul produce mai ales EI acută, în special la bolnavii cu proteze cardiovasculare (20,9% din cazuri) și la vârste mai tinere (sub 45 ani).

ETIOLOGIE

Agenții infecțioși care determină EI sunt prezentați în tabelul I. *Streptococcus viridans* și stafilococul produc peste 75% dintre EI. EI acută este cel mai adesea produsă de *Staphilococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Neiseria meningitidis, Neiseria gonorea, Streptococcus pyogenis* și *Haemophylus influenzae,* iar EI subacută de către *Streptococcus viridans* sau *Staphylococcus epidermidis*.

TABELUL I

Agenții etiologici ai endocarditelor infecțioase

Agent	%
Streptococi	60–80
Streptococ viridans	30–40
Enterococi	5–18
Alții	15–25
Stafilococi	20–35
Coagulazo-pozitivi	10–27
Coagulazo-negativi	1–3
Bacili gram negativi	1,5–13
Fungi	2–4
Alte bacterii	<5
Infecții mixte	1–2
Hemoculturi negative	5–24

Streptococcus viridans (în special *S. sanguis, S. mutans* și *S. mitiar*) este cel mai frecvent agent cauzal al EI (40–60%). Acesta determină marea majoritate a EI subacute și EI infecțioase care apar pe valve native (60–80%). Streptococcus este ubicuitar în flora orofaringiană și gastrointestinală, are o slabă patogenitate și continuă să aibe o mare sensibilitate la penicilină. Pătrunderea masivă în fluxul sanguin se realizează de obicei după manopere și intervenții chirurgicale bucale, dentare și amigdaliene. Streptococul „D" determină aproximativ o cincime din EI produse de streptococi. *Streptococcus faecalis* (enterococcus) produce 6–20% din EI, mai ales la femei cu afecțiuni obstetricale și ginecologice și la bărbații peste 60 de ani care au infecții genito-urinare sau prostatice, medicale sau chirurgicale. *Streptococcus pneumoniae*, în special tipul XII care produce bacteriemie cu ușurință determină numai 2–5% dintre EI.

Staphylococcus aureus este cauza principală a EI acute și produce 50% dintre EI observate la bolnavii cu proteze valvulare. *Staphylococcus aureus* coagulazo-pozitiv este izolat în 80–90% din cazuri. Germenul se grefează atât pe valve normale cât și pe valve lezate. Sursa bacteriemiei o constituie de obicei infecțiile cutanate, infecțiile postpartum, osteomielita, cateterele intravenoase infectate ș.a.

Bacili gram negativi (*Escherichia colli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter*) determină numai 5–10% din totalul de EI, probabil datorită slabei adezivități a acestor germeni pentru epiteliul valvelor cardiace și fibrină. Aceștia produc 20–30% dintre EI care apar la bolnavii cu proteze valvulare și 15% dintre EI care apar la toxicomani. Poarta de intrare o constituie infecțiile și intervențiile urogenitale, biliare și digestive. Între acești germeni *grupul HACEK* (*Haemophila, Actinobacillus, Cardobacterium, Eikenella* și *Kingella*) produc EI la 0,1–3,6% din cazuri, atât pe valve native cât și pe proteze valvulare. *Bacteriile anaerobe* determină sub 1% dintre EI, probabil pentru că oxigenul din sânge împiedică dezvoltarea acestor germeni pe endocard.

Fungii, în special Candida și Aspergillus, determină EI la 5–10% din cazuri, la consumatorii de droguri, la protezații valvulari și la cei cu stări imunodepresive. Rickettsiile și virusurile produc excepțional EI.

Endocardita cu hemoculturi negative este astăzi observată numai la 4–10% dintre bolnavii cu EI. Aceste endocardite pot fi produse de infecții cu germeni cu virulență scăzută sau care nu cresc pe medii obișnuite cum sunt micobacteriile, chlamidiile, fungii și bacteroides sau formele „L" ale bacteriilor. În aceste cazuri, etiologia EI poate fi stabilită prin tehnici culturale sau serologice speciale sau prin examinarea bacteriologică sau prin imunofluorescență a vegetațiilor. Uneori negativarea hemoculturilor se realizează după tratamente antibiotice, incomplete, nesterilizante.

Factorii predispozanți. Aproape toate bolile cardiace pot favoriza apariția EI, mai ales dacă defectele structurale produc turbulența fluxului sanguin (tabelul II). În EI pe valve native leziunii cardiace predispozantă sunt identificate la 60–80% din cazuri și sunt reprezentate în majoritatea cazurilor de *bolile valvulare reumatismale*. Infecția se localizează cel mai frecvent la nivelul valvei mitrale (28–45%), urmată de localizările pe valvele aortice (5–36%) sau pe ambele valve (0–35%). Endocardita cordului drept este rară, iar cea a valvei pulmonare și mai rară. Interesările valvei aortice cresc în frecvență, în relația cu creșterea EI acute și sunt dominante la bărbați (51% din cazuri).

TABELUL II

Factorii predispozanți și riscul apariției endocarditei infecțioase

Risc relativ înalt	*Risc intermediar*	*Risc scăzut sau neglijabil*
– Proteze valvulare cardiace – Antecedente de endocardită infecțioasă – Boli cardiace congenitale cianogene – Persistența canalului arterial – Insuficiența aortică – Stenoza aortică – Insuficiența mitrală – Stenoză și regurgitare mitrală – Defect septal ventricular – Coarctația de aortă – Refacerea chirurgicală a leziunilor intracardiace cu anomalii hemodinamice reziduale	– Prolaps de valvă mitrală cu regurgitare – Stenoza mitrală pură – Boli ale valvei tricuspide – Stenoza pulmonară – Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă – Valve aorte tricuspide sau scleroza aortică calcificată cu anomalii hemodinamice minime – Boli valvulare degenerative la vârstnici – Refacerea chirurgicală a leziunilor intracardiace, fără sau cu tulburări hemodinamice minime, la mai puțin de 6 luni de la operație	– Prolaps de valvă mitrală fără regurgitare – Regurgitări valvulare descoperite ecografic fără anomalii structurale – Defect septal atrial izolat – Plăci aterosclerotice – Refacerea chirurgicală a leziunilor intracardiace, fără sau cu tulburări hemodinamice minime, după 6 luni de la operație

Bolile congenitale de cord (persistența canalului arterial, defectul septal ventricular, valve aortice bicuspide, coarctația de aortă, tetralogia Fallot și stenoza pulmonară) sunt responsabile de apariția unei EI la 6–14% din cazuri. Prolapsul de valvă mitrală (11% din cazuri), cardiomiopatia hipertrofică obstructivă și hipertrofia asimetrică a septului intraventricular favorizează apariția EI.

Bolile cardiace degenerative (stenoza aortică calcificată, calcificarea inelului mitral, sindromul Marfan, tromboza intraventriculară postinfarct miocardic ș.a.) sunt incriminate în apariția EI la 30–40% dintre bolnavii care nu au leziuni cardiace cunoscute. Ele apar frecvent la vârste peste 60 de ani și afectează predominant valva aortică.

Chirurgia cardiacă predispune la dezvoltarea EI. Incidența EI este de 3–6% la cei cu proteze valvulare și după intervențiile chirurgicale sub circulație extracorporală. În unele proceduri chirurgicale cum sunt cele pentru tetralogia Fallot, atrezia tricuspidiană sau transpoziții de vase mari, riscul de apariție al EI este mai ridicat. EI nu apare după intervențiile de by-pass aortocoronariene.

Existența unei boli cardiace favorizante nu se poate evidenția la 30–40% dintre EI.

PATOGENIE

Dezvoltarea EI se realizează în două etape esențiale reprezentate de apariția vegetațiilor fibrinoleucocitare endocardice și infectarea lor, ca urmare a unor bacteriemii importante cu origini diferite (fig. 1). Principalele mecanisme

patogene sunt: 1) formarea trombilor fibrinoleucocitari (endocardita trombotică nebacteriană); 2) factorii hemodinamici; 3) bacteriemiile tranzitorii şi 4) factorii imunologici.

Patogenia endocarditei infecţioase

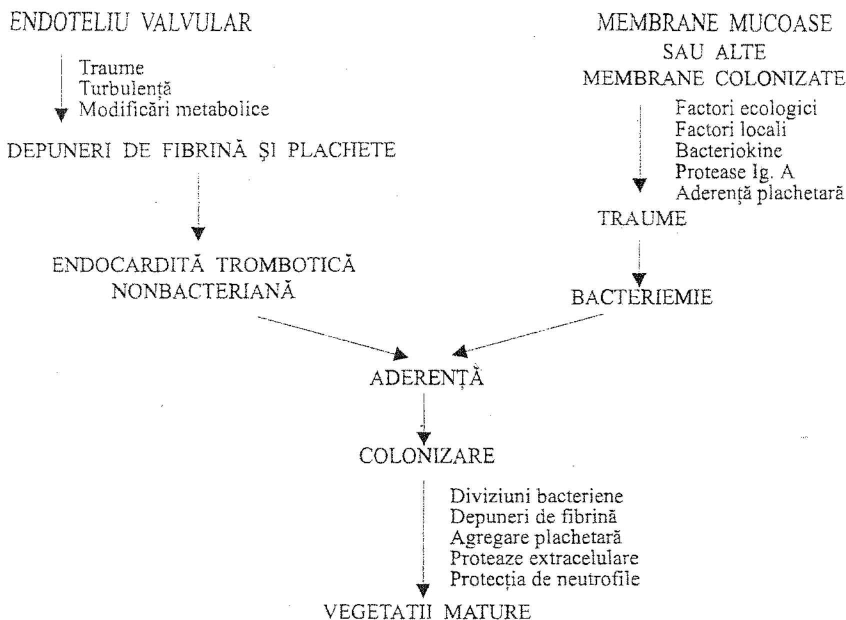


Fig. 1

1. **Formarea trombilor fibrinoleucocitari.** Valvele cardiace normale sunt foarte rezistente la infecţii, ataşarea germenilor patogeni la suprafeţele endoteliale intacte neputând fi demonstrată experimental. *Modificarea integrităţii suprafeţei endocardului* produse prin stres local sau sistemic (ex: turbulenţa fluxului sanguin), traumatisme (cateterisme, implantarea de valve sau *pace-maker* etc.) stări hiperdinamice, procese metabolice şi degenerative, inflamaţii (LED) sau boli caşectizante la bătrâni (endocardita marasmică) constituie condiţia iniţială, esenţială pentru realizarea ataşării bacteriilor şi colonizarea endocardului. Aceste condiţii favorizează depunerea de plachete şi fibrină şi formarea unei endocardite trombotice nonbacteriene, cel mai frecvent localizată pe feţele de joasă presiune şi marginile de închidere ale valvelor. Unele specii bacteriene stimulează adeziunea şi agregarea plachetelor şi reacţiile de eliberare (ex: *Staphilococcus* şi *Streptococcus viridans*).

2. **Factorii hemodinamici** au un rol important. Leziunile EI apar în zonele de presiune ridicată şi înalt grad de turbulenţă (ex: cordul stâng) şi sunt localizate pe faţa atrială în regurgitările mitrale, pe cea ventriculară în insuficienţele

aortice sau în sensul unui flux cu presiune înaltă după un orificiu stenozat (ex: defectul septal ventricular). El este neobişnuită când presiunile sunt mai mici (defect septal atrial) sau apar atenuări ale turbulenţei (fibrilaţia atrială, insuficienţa cardiacă).

3. **Infectarea vegetaţiilor sterile** este o treaptă importantă în dezvoltarea EI şi este condiţionată de bacteriemiile tranzitorii care apar după traumatizarea suprafeţelor mucoaselor puternic colonizate cu germeni, cum sunt cele dentare, respiratorii, gastro-intestinale, urologice şi genitale. Amploarea bacteriemiei este proporţională cu tipul şi severitatea traumei, numărul şi tipul germenilor implicaţi. Bacteriemii spontane pot apărea la 9–11% din cazuri. Bacteriemia este de obicei de mică importanţă şi tranzitorie, dispărând în mai puţin de 15–30 min. Frecvent, episoadele de bacteriemie sunt silenţioase.

Poarta de intrare a microorganismelor este evidentă numai la 70% dintre bolnavi. Cele mai frecvente sunt dentare (25% din cazuri), digestive (10% din cazuri), cutanate (7% din cazuri), toxicomanie intravenoasă (7%), ORL (4%), urologie (3%), ginecologie (1%), iatrogene (cateterizare venoasă, chirurgie cardiacă, stimulatoare cardice) (16% din cazuri). Identificarea porţii de intrare este obligatorie pentru diagnosticul şi tratamentul EI şi impune, adesea, repetate examene stomatologice, ORL, ginecologice etc. Cunoaşterea porţii de intrare poate orienta spre un anumit agent cauzal (ex: plăgile cutanate orientează spre o infecţie cu *Stapylococcus aureus,* iar extracţiile dentare şi tonsilectomiile produc bacteriemii transitorii, marea majoritate cu *Streptococcus viridans,* (90% din cazuri). Totuşi, în EI cu *Streptococcus viridans,* poarta de intrare este adesea inaparentă. Aproximativ 50% dintre bolnavi cu EI au o recentă operaţie – cardiacă sau non cardiacă – o explorare instrumentală sau o manevră terapeutică endoscopică pe tractul gastrointestinal sau urogenital. Avorturile continuă să prezinte o sursă importantă de EI.

Aderenţa microorganismelor la leziunile de endocardită trombotică non bacteriană este esenţială pentru dezvoltarea EI. Germenii care produc frecvent EI (streptococi, stafilococi, *Pseudomonas aeruginosa,* enterococi) au o aderenţă mult mai mare faţă de ţesutul valvelor aortice decât germenii care produc numai rareori EI (*Klebsiella pneumoniae, E.colli*). Aderenţa mare a streptococului viridans se datoreşte unui complex polizaharidic extracelular (Dextran) care măreşte virulenţa acestor germeni. Cele mai multe microorganisme aderă la unele componente ale endocarditei trombotice cum sunt fibronectina, colagenul tip 4, fibrinogen etc. Profilaxia EI cu antibiotice realizează pe lângă omorârea germenilor şi inhibiţia aderării acestora la leziunile de endocardită trombotică.

Depuneri succesive de plachete şi fibrină deasupra bacteriilor aderente formează un strat protector în care fagocitele pătrund cu greutate şi proliferarea bacteriană continuă. Vegetaţiile creează un mediu de slabă rezistenţă în care creşterile bacteriene sunt nelimitate. Germenii bacterieni, în special streptococii şi stafilococii stimulează agregarea plachetară. Agregarea plachetară şi formarea complexelor placheto-bacteriene sunt facilitate de receptorii plachetari de suprafaţă pentru germenii bacterieni (probabil proteazo-sensibili) şi intervenţia IgG. Afectarea apărării organismului (neutropenia, corticoterapia etc.) potenţează progresia bolii.

Modificările imunităţii umorale şi celulare apar prin stimulare antigenică prelungită, în special în formele subacute, şi determină dezvoltarea de anticorpi specifici, constituirea de complexe imune şi stimularea imunităţii celulare.

Anticorpii opsonizanţi (IgG), aglutinanţi (IgG, IgM) şi fixatori de complement (IgG, IgM), crioglobulinele (IgG, IgM, IgA, C_3, fibrinogen) şi macroglobulinele apar frecvent în IE şi probabil au un rol protector, aglutinarea intravasculară a bacteriilor reducând numărul agenţilor patogeni circulanţi şi, posibil, aderenţa acestora la epiteliile cardiace.

Factorul reumatoid (anticorpi anti IgM; IgG) este depistat la 24% dintre bolnavi în momentul internării şi la 50% dintre cei la care evoluţia EI este mai lungă de 6 săptămâni. Factorul reumatoid se pare că favorizează dezvoltarea bolii blocând activitatea opsonică a IgG, stimulând fagocitoza şi/sau accelerarea leziunilor cardiovasculare.

Complexe imune circulante sunt practic prezente la toţi bolnavii cu EI cu hemoculturi pozitive şi la 45% dintre cei cu hemoculturi negative. Incidenţa lor este mai mare la cei cu o durată prelungită a bolii, cu hipocomplementemie şi în EI ale cordului drept. Determinarea cantitativă a concentraţiei complexelor imune circulante reprezintă un indice bun de apreciere a eficienţei tratamentului.

Stimularea antigenică determină un răspuns al imunităţii celulare exprimat prin activarea macrofagelor circulante şi splenomegalie. Modificările imunologice sunt implicate în dezvoltarea unor manifestări vasculare, tegumentare, renale (glomerulonefrită imunologică), ganglionare (limfadenopatie imunoblastică) etc. Depuneri subendoteliale de complexe imune şi complement au fost evidenţiate la nivelul membrelor bazale glomerulare şi în vasele sanguine ale dermului din leziunile purpurice. Eficienţa terapiei EI se însoţeşte de scăderea importantă a anticorpilor şi complexelor imune serice şi ameliorarea fenomenelor clinice.

MORFOPATOLOGIE

Vegetaţiile, unice sau multiple, de mărimi de câţiva milimetri sau centimetri, sunt leziunile esenţiale ale EI; ele sunt formate dintr-o masă de fibrină, agregate plachetare, bacterii, neutrofile şi rare hematii. În EI acute, vegetaţiile sunt mai mari, friabile, mai necrozante şi se cicatrizează mai dificil decât în EI subacute. Leziunile inflamatorii şi necrozante pot produce *distrucţii valvulare,* perforarea valvelor şi a septului interventricular şi *ruptura cordajelor tendinoase* sau a muşchilor papilari. În EI stafilococice se pot constitui *anevrisme valvulare* şi *abcese ale inelelor valvulare. Miocardita* şi *abcesele miocardice* (20% din cazuri), infarctul miocardic (40–80% din cazuri) şi pericardita sunt frecvent observate la necropsie, mai ales în cazul EI acute. *Emboliile arteriale* cu localizare renală, splenică, coronariană şi cerebrală sunt frecvente în evoluţia bolii şi sunt descoperite la necropsie la 45–65% din cazuri.

Anevrismele micotice, produse prin invazia bacteriană directă a peretelui arterial, embolii ale *vasa vasorum* sau leziuni prin depunerea de complexe imune, sunt de asemenea relativ frecvente în EI. Ele apar predominant la nivelul vaselor cerebrale, dar pot să se dezvolte şi la nivelul aortei abdominale, sinusului

Valsalva, arterele splenice, coronare, pulmonare şi mezenterice superioare. Anevrismele micotice se constituie de obicei în cursul evoluţiei EI, sau după luni sau ani de la tratament.

Leziuni inflamatorii generalizate ale arterelor mici, medii şi ale capilarelor (endotelite proliferative obliterative, necroze fibrinoide şi panarterite) determină apariţia unor manifestări renale, cerebrale, cutanate, oculare, pulmonare.

Leziunile renale, frecvent observate în EI, se pot prezenta ca abcese sau infarcte renale şi glomerulonefrite difuze (17–80%) sau în focar (48–88%). Histologic, glomerulonefrita în focar se caracterizează prin proliferare endotelială şi mezangială, hemoragii, infiltrate leucocitare, necroze fibrinoide şi semilune. În glomerulonefrita difuză se constată o hiperplazie celulară generalizată. La 10–15% din cazuri apare o glomerulonefrită prin depunerea de complexe imune, asemănătoare cu cele din LED. Splina este de obicei mărită şi histologic se constată hiperplazia foliculilor limfatici datorită proliferării celulare şi necrozelor focale diseminate. Infarcte splenice apar la 44% din cazuri.

TABLOU CLINIC

Simptomele clinice apar în majoritatea situaţiilor, în prima săptămână după evenimentul declanşator. În EI subacută perioada de incubaţie este de 1–12 săptămâni, dar latenţa până la efectuarea diagnosticului este în medie de 5 săptămâni. Manifestările clinice sunt rezultatul: 1) proceselor infecţioase, 2) bacteriemiei şi emboliilor septice, 3) a emboliilor arteriale sistemice şi 4) a depunerilor complexelor imune circulante în diverse locuri.

Debutul bolii poate fi: 1) *brutal* (acut) dominat de semne infecţioase (febră 39–40°C), frisoane, transpiraţii, artralgii, mialgii etc., 2) *insidios*, gradat cu stare subfebrilă, fatigabilitate, astenie, scădere în greutate, agravarea insuficienţei cardiace etc., sau cu 3) *complicaţii sistemice* importante: embolii cerebrale (hemoplegie, afazie etc.), embolii retiniene (pierderea vederii), infarcte splenice sau renale (dureri abdominale, colică renală, hematurie macroscopică etc.). Adeseori debutul EI este dominat de manifestările generate de infecţie, lipsind semnele sugerând o afectare cardiacă. În aceste situaţii ecocardiografia facilitează diagnosticul EI.

Manifestările clinice (tabelul III). Semnele generale produse de infecţie sunt dominante şi frecvent apar febră persistentă, slăbiciune, anorexie, scădere în greutate, transpiraţii mai ales nocturne, somnolenţă, artralgii, mialgii etc. Semnele date de interesarea cordului sau a altor organe apar mai devreme sau mai târziu în cursul evoluţiei EI. Bolnavii pot avea, de asemenea, manifestări clinice din cele mai diverse: cefalee, curbatură, oboseală, tuse, dureri toracice, hemoptizie, tumefacţii articulare, lombalgii, simptome urinare, hematurie, vărsături, diaree, dureri abdominale, edeme periferice. Acestea creează adeseori confuzii diagnostice cu alte boli cum sunt: tuberculoza, bolile de colagen, neoplasmul, febra tifoidă, malaria etc.

Manifestări clinice ale endocarditei infecțioase

Simptome	%	*Semne fizice*	%
Febră	80	Febră	90
Frisoane	40	Sufluri cardiace	85
Slăbiciune	40	Modificări ale suflurilor	5–10
Dispnee	40	Sufluri noi	3–5
Transpirații	25	Fenomene embolice	>50
Anorexie	25	Manifestări cutanate	18–50
Scădere în greutate	25	Noduli Osler	10–23
Neliniște	25	Hemoragii în flamă	15
Tuse	25	Peteșii	20–40
Leziuni cutanate	20	Pet. Janeway	<10
Greață/vărsături	20	Splenomegalie	20–57
Fenomene cerebrale	20	Complicații septice (pneumonii, meningite)	20
Cefalee	15	Anevrisme micotice	20
Mialgii artralgii	15	Degete hipocratice	15–25
Edem	15	Leziuni retiniene	2–10
Dureri toracice	15	Insuficiență renală	10–15
Dureri abdominale	15		
Delir/comă	10		
Hemoptizie	10		

Febra este semnul cel mai comun în EI; ea apare la 80–90% dintre bolnavi și pentru a fi evidențiată adeseori sunt necesare termometrizări bucale la intervale de 3–4 ore. În mod obișnuit, febra este moderată (38–38,5°C) și neregulată. În EI acută febra crește peste 39–40°C și se însoțește de frisoane. Febra poate lipsi la bolnavii vârstnici, la cei cu hemoragii cerebro-meningiene mari, cu insuficiență cardiacă sau renală și apare intermitent la cei tratați cu antibiotice. Febra ondulantă, clasic semnalată, se întâlnește în prezent extrem de rar. *Sufluri cardiace* apar la 85% dintre bolnavi, fiind absente în EI ale cordului drept sau infecțiile parietale. Schimbări ale caracterului suflurilor, considerate ca importante pentru diagnostic sunt rare sau absente (3–10% din cazuri). Variații ale intensității suflurilor pot fi produse de anemie, febră, tahiaritmii și insuficiența cardiacă. Prezența unui suflu diastolic la bolnavi fără o valvulopatie cunoscută este considerată patognomonică EI și este urmată de apariția unei insuficiențe cardiace la 90% din cazuri. *Manifestări periferice* caracteristice EI sunt localizate ocular și pe tegumente și apar la aproximativ 50% dintre bolnavi. Incidența lor este astăzi mai mică datorită tratamentului precoce cu antibiotic.

Anemia este constantă în endocardita acută sau subacută; paloarea tegumentelor și mucoaselor este comună și uneori pielea are culoarea „café au lait". Paloarea se asociază cu numeroase semne cutanate, unele specifice EI. *Peteșiile* de culoare roșie-violacee sunt observate la 20–40% dintre bolnavi, fiind obișnuit localizate pe conjunctivă, mucoasa bucală și a palatului și pe tegumentele membrelor superioare. Ele dispar în 2–4 zile. *Hemoragii lineare* „în flamă" sunt localizate subunghial proximal și nu ating marginea anterioară a unghiei. *Nodulii Osler*, mici, proeminenți, dureroși, localizați la nivelul pulpei degetelor, pe eminențele tenare și hipotenare și pe plante, persistă 4–5 zile. Aceștia nu sunt specifici EI, fiind observați și în LES, endocardita marantică

şi anemiile hemolitice. *Pete Janeway*, mici macule eritematoase sau hemoragice, apar cu predilecţie în palme şi plante, mai ales în EI stafilococică. *Pete Roth*, exsudate floconoase retiniene apar rareori şi sunt nespecifice. *Degete hipocratice*, unghii bombate cu aspect de lentilă sunt observate în EI cu evoluţie prelungită şi dispar după tratamentul cu antibiotice. *Splenomegalia* apare la aproximativ 30% dintre bolnavi, fiind mai frecventă la cei cu evoluţie prelungită a bolii (60–80% din cazuri). Splina poate fi palpabilă şi moale sau moderat mărită, indurată şi dureroasă, în special în endocardita acută sau la cei cu infarcte splenice. *Manifestările clinice produse de embolii* completează şi diversifică tabloul clinic. Emboliile arteriale splenice produc dureri în etajul abdominal superior stâng, splină palpabilă dureroasă şi frecături şi exsudate pleurale; emboliile arteriale renale se pot manifesta prin hematurie micro- sau macroscopică asociată sau nu cu dureri abdominale; emboliile arterei centrale a retinei produc cecitate unilaterală; emboliile arteriale coronare produc infarcte miocardice acute, miocardite, abcese miocardice; emboliile masive ale arterelor mari periferice produc sindroame de ischemie acută a membrelor, mai ales în EI acute sau în cele produse de fungi; embolii ale arterelor cerebrale apar la 10–30% dintre bolnavi şi se pot manifesta prin hemiplegie, tulburări de sensibilitate, afazie etc. *Anevrisme micotice* apar la 2–10% dintre bolnavi şi au o simptomatologie săracă, fiind localizate preferenţial la nivelul arterelor cerebrale. Ele se pot rupe în primul an de evoluţie producând hemoragii subarahnoidiene severe. Abcese cerebrale, meningite purulente şi encefalite pot apărea mai ales în EI stafilococice. *Manifestări clinice de insuficienţă cardiacă şi renală* sunt frecvent observate. Incidenţa insuficienţei cardiace este în creştere (67% în 1972 faţă de 25% în 1966). Ea apare datorită distrucţiilor valvulare, miocarditei, abceselor miocardice şi infarctului miocardic. Insuficienţa renală apare astăzi la mai puţin 10% din cazuri prin leziuni glomerulare difuze sau focale şi numai în EI cu evoluţie prelungită. Evoluţia leziunilor renale este influenţată de tratamentul antibiotic.

DATE DE LABORATOR

Examenele hematologice evidenţiază *anemie* normocromă, microcitară la 70–90% dintre bolnavi şi *leucocitoză* la 20–30% din cazuri. În EI subacută, scăderea hemoglobinei se face gradat şi poate atinge nivele joase (<6 g/dl); în formele acute anemia poate să progreseze extrem de rapid. Rareori, anemia are o componentă hemolitică. Creşteri importante ale leucocitelor sanguine (15 000–20 000 elm/mm^3) sunt frecvente numai în EI acute. În EI subacute numărul leucocitelor este normal în majoritatea cazurilor. Creşteri ale monocitelor şi histiocitelor pot apărea la peste 25% din cazuri. Concentraţia histiocitelor în punctatul lobului urechii este crescută la 25% dintre bolnavi. Hiperstimularea sistemului reticulohistiocitar poate fi evidenţiată şi printr-o reacţie plasmocitară medulară. *VSH* creşte la 90–100% din cazuri, fiind normală numai la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi renală. *Hipergamaglobulinemii* apar numai la 20–30% dintre bolnavi, iar *titruri crescute ale factorului reumatoid* la 40–50% dintre bolnavi, mai ales la cei cu evoluţia bolii peste 6 săptămâni. *Crioglobulinemii* de tip mixt şi *complexe imune circulante* sunt prezente la

marea majoritate a cazurilor, dar nu au specificitate. *Hipocomplementemie* poate apărea la 10–15% dintre bolnavi, paralel cu alterarea funcției renale (creșterea creatininemiei).

Examenul de urină evidențiază proteinurie la 50–65% dintre bolnavi și hematurie microscopică la 30–50%. Hematuria, cilindrii hematici și proteinuria sugerează dezvoltarea unei glomerulonefrite proliferative.

Hemoculturile sunt esențiale pentru diagnosticul și tratamentul EI. Ele vor fi efectuate sistematic la toți bolnavii cardiaci febrili care au febră persistentă mai mult de o săptămână. Hemoculturile sunt pozitive la 90–95% din cazuri. În EI bacteriemia este continuă și puțin importantă. Dacă o hemocultură este pozitivă este probabil că toate vor fi pozitive. De obicei, primele două hemoculturi au fost găsite pozitive la aproximativ 95–98% dintre bolnavii cu bacteriemie. Pentru a crește eficiența diagnostică se recomandă efectuarea a 3–6 recoltări în primele 24 ore. În EI acută se fac 3–5 recoltări în primele 2–3 ore după care se începe tratamentul antibiotic. Se vor extrage cel puțin 10 ml de sânge venos per cultură și raportul dintre volumul de sânge și mediul de cultură va fi de 1:10. Se fac obligatoriu culturi în condiții aerobe și anaerobe. La bolnavii suspecți de EI, care au hemoculturi negative și au făcut tratamente antibiotice anterior, hemoculturile se vor repeta la 24–48 ore timp de 10–14 zile. Culturile arteriale sau din măduvă nu sunt superioare venoculturilor. Adăugarea de piridoxal hidroclorid crește procentul de izolare a streptococului. Tehnici speciale de cultură sunt necesare pentru izolarea unor microorganisme. Culturile vor fi examinate zilnic, cel puțin 3 săptămâni.

Ecocardiograma are un rol important în diagnosticul și tratamentul EI. Ea identifică modificările morfologice esențiale ale EI, vegetațiile endocardice, sediul și mărimea lor, tipul și severitatea leziunilor valvulare. Ecocardiografia bidimensională transtoracică permite depistarea vegetațiilor mai mari de 3 mm cu o sensibilitate de 60–80%, dar ecocardiografia transesofagiană este superioară, având o sensibilitate de 92%. Frecvent, vegetațiile nu sunt depistate în primele 2 săptămâni de boală. În 20% din cazuri îngroșările valvulare, trombii neinfectați, nodulii sau tumorile pot fi confundate cu vegetațiile din EI. Prezența vegetațiilor mai mari de 3 mm pentru unii și de peste 10 mm pentru alții, sugerează o endocardită fungică sau un risc evolutiv sever, bolnavii având perspectiva apariției emboliilor, a insuficienței cardiace și a delabrării valvulelor. Dimensiunile vegetațiilor rămân neschimbate în cursul tratamentului și luni de zile după vindecarea bolii.

Ecografia bidimensională și Doppler permit depistarea leziunilor valvulare și a pilierilor, prezența și severitatea insuficiențelor valvulare, blocarea sau insuficiența valvelor protetice și existența abceselor inelelor valvulare și joacă un rol important în precizarea diagnosticului și în decizia de intervenție chirurgicală. Metoda este în special valoroasă în cazurile cu hemoculturi negative, în leziunile tricuspidiene, în excluderea altor condiții patologice care au un aspect clinic asemănător EI, precum și în diagnosticul rapid al bolii.

Examenele ECG și radiologice au un rol minor în diagnosticul EI. Radiografia cardiacă poate evidenția instabilitatea valvelor protetice precum și apariția și/sau progresia modificărilor pulmonare de insuficiență cardiacă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul EI este dificil, deoarece ca şi în RAA, multiplele şi variatele manifestări clinice cardiace şi periferice şi probele de laborator nu sunt nici specifice şi nici sensibile. Diagnosticul se bazează pe conceptul Oslerian că pentru apariţia unei EI sunt fundamentale patru aspecte etiopatogene: 1) boli predispozante (inclusiv administrarea i.v. de droguri), 2) bacteriemia persistentă, 3) fenomene vasculare şi 4) manifestări patologice intracardiace active (incluzând şi criteriile ecocardiografice). Corelând semnele clinice cardiace şi periferice cu rezultatele hemoculturilor repetate şi cu aspectele ecocardiografice diagnosticul de EI poate fi cert, definit, posibil sau respins pe baza criteriilor lui Durack şi colab. (1994) (tabelul IV).

TABELUL IV

Noile criterii propuse pentru diagnosticul EI

EI DEFINITĂ
- *Criterii patologice*
  - Microorganisme: evidenţiate prin culturi sau histologic în vegetaţiile din cord, în vegetaţiile embolizante sau în abcesele intracardiace; *sau*
  - Leziuni patologice: prezenţa vegetaţiilor sau a abceselor intracardiace cu aspect histologic confirmat de endocardită activă.
- *Criterii clinice,* folosind definiţiile specifice enumerate în tabelul V. EI este prezentă când bolnavii au:
  - 2 criterii majore, *sau*
  - 1 criteriu major şi 3 minore, *sau*
  - 5 criterii minore

EI POSIBILĂ
- Aspecte consistente unei endocardite infecţioase care ies puţin din cadrul EI definită, dar nu „respinsă".

EI RESPINSĂ
- Existenţa unui diagnostic alternativ ferm pentru manifestările de endocardită, *sau*
- Rezolvarea manifestărilor de endocardită cu o terapie antibiotică de 4 zile sau mai puţine, *sau*
- Absenţa leziunilor patologice de endocardită în prizele chirurgicale sau necropsic, după o terapie antibiotică de 4 zile sau mai puţine.

Diagnosticul de EI certă (definită) se afirmă pe baza aspectelor histologice şi a culturilor pozitive din valvele, vegetaţiile sau emboliile extirpate chirurgical sau necropsic. Diagnosticul poate fi făcut şi pe baza *unor criterii clinice majore:* a) hemoculturi pozitive şi persistente cu un microorganism tipic EI, b) evidenţierea ecocardiografică a vegetaţiilor, abceselor şi a dehiscenţei valvelor protetice şi, 3) regurgitări valvulare recente *şi minore:* boli cardiace predispozante, febră, fenomene periferice şi imunologice, evidenţe microbiologice care nu sunt nici tipice şi nici persistente şi aspecte ecocardiografice sugestive care nu îndeplinesc condiţiile criteriilor majore (masă fără mobilitate, fenestrări valvulare noi, îngroşări valvulare nodulare) (tabelul V). Diagnosticul de EI definită se face când sunt prezente două criterii majore, un criteriu major şi 3 minore sau 5 criterii minore. Afirmarea diagnosticului impune începerea tratamentului antibiotic.

TABELUL V

Definițiile și terminologia folosită în noile criterii

PROPUSE CRITERII MAJORE

– Hemoculturi pozitive de EI

Microorganism tipic pentru EI în două hemoculturi separate: *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis,* Grupul HACEK, sau *Staphilococcus aureus* dobândit ambulator sau enterococ, în absența unui focar primar, *sau*

– Hemoculturi pozitive persistente, cu microorganisme obișnuite EI, din:

(I) Hemoculturi luate la distanțe de 12 ore, *sau*

(II) Toate din trei, sau majoritatea din patru sau mai multe hemoculturi separate, cu prima și ultima recoltare la mai puțin de o oră.

– Evidența afectării endocardice

Ecocardiogramă pozitivă pentru EI:

(I) Masă intracardiacă oscilantă pe valve sau structurile de suport sau în calea jetului regurgitant, sau pe materialele implantate, în absența unei alternative anatomice, *sau*

(II) Abcese, *sau*

(III) Dehiscențe parțiale ale protezelor valvulare, *sau*

– Regurgitări valvulare noi (accentuarea sau schimbarea unui suflu preexistent nu sunt suficiente).

CRITERII MINORE

– Predispoziție: condiții cardiace predispozante sau administrarea intravenoasă de droguri.

– Febră: 38°C

– Fenomene vasculare: embolii atriale majore, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway

– Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid

– Evidențe microbiologice: hemoculturi pozitive dar neîntrunind criteriile majore de mai sus, sau evidențe serologice de infecții cu organisme care determină EI

– Ecocardiogramă: elemente sugestive de EI, dar neîndeplinind criteriile majore notate mai sus.

Diagnosticul de EI posibilă este sugerat la un număr mare de bolnavi care au semne ce nu îndeplinesc criteriile clinice ale EI definite, dar la care diagnosticul nu poate fi respins. La acești bolnavi clinicianului îi revine un rol important în decizia de a face sau nu tratament antibiotic.

EI respinsă se afirmă la fel de dificil ca și cea definită. Diagnosticul de EI este respins când pentru manifestările sugestive EI există alte alternative diagnostice ferme, când fenomenele clinice sugestive dispar după 4 zile de tratament antibiotic sau când după un tratament antibiotic de maximum 4 zile nu se evidențiază aspecte patologice de EI, chirurgical sau necropsic.

EI trebuie suspectată la bolnavii valvulari sau cu boli congenitale și la bolnavii operați pe cord sau protezați valvular când aceștia prezintă o stare febrilă care persistă peste 7 zile. Depistarea unui suflu în momentul diagnosticului sau apariția unuia nou, în cursul tratamentului antibiotic este mărturia unei probabile EI cu stafilococ coagulazo-pozitiv. Când la bolnavii febrili care au sau nu au sufluri cardiace hemoculturile sunt persistent pozitive și se izolează un microorganism tipic, probabilitatea EI este mare și impune începerea tratamentului antibiotic. Izolarea unui germen numai într-o singură hemocultură poate indica existența unei contaminări sau a unei bacteriemii tranzitorii și nu poate constitui un argument major pentru afirmarea unei EI.

Diagnosticul diferențial al EI poate fi sugerată de o varietate de boli care au un tablou clinic asemănător cum sunt mixomul atrial, endocardita trombotică abacteriană, lupusul eritematos diseminat, tuberculoza pulmonară, RAA, boala tromboembolică, sindrom postcardiotomie și alte boli febrile (TABELUL VI).

TABELUL VI

Diagnosticul diferențial al endocarditei infecțioase

Manifestări clinice		*Date paraclinice*	*Ecografie*	*Altele*
Reumatismul articular acut	– Poliartrită cu prinderea saltantă a articulațiilor mari – Cardită – miocardită – pericardită – endocardită	– ASLO≥330 UI – VSH, proteina C, fibrinogen – mult crescute – Leucocitoză moderată – Hemoculturi negative – Complement seric normal – Waaler-Rose normal – Alfa-1 și Alfa-2 globuline crescute	– Absența vegetațiilor – Absența leziunilor valvulare – Scăderea FE și FS (în caz de miocardită)	Frecventă până la vârsta de 20–25 de ani
Endocardita trombotică abacteriană	– Absența modificărilor infecțioase – Afebrilitate – Embolii sistemice – Tulburări hemodinamice	– Hemoculturi negative – Waaler-Rose negativă – VSH, proteina C reactivă și leucocite sang. normale	– Vegetații valvulare sau parietale – Leziuni valvulare vechi	
Mixomul cardiac	– Localizarea atrială 90% din cazuri – Febră de origine nedeterminată – Embolii sistemice – Sincopă și moarte subită – Semne și simptome de boală valvulară mitrală sau tricuspidiană	– Fonocardiogramă-sufluri sistolice sau diastolice variabile ca intensitate, Sg S_1 întârziat, Sg_2 urmat la 100 ms de un zgomot dat de tumoră. – Angiografie – CT cardiac cu vizualizarea celor 4 camere	Tumora evidențiabilă în mod M, 2-D și eco transesofagiană (TTE) – 2-D evidențiază mărimea mixomului, locul de atașare și mobilitatea tumorei – TTE superioară	– Poate fi familiară și asociată cu nevi pigmentari
Lupusul eritematos sistemic	– Febră oscilantă, anemie – Pericardită (dureri toracice) frecătură pericardică, – Sufluri sistolice-diastolice la focarul mitral-endocardită Libman-Sacks. – Miocardită (tahicardie, galop)	– Anticorpi antinucleari – Anticorpi anti ADN – Hipocomplementemie – Anemie, leucopenie, limfopenie – Microhematurie, proteinurie, cilindrurie – ECG-modificări ischemolezionale (posibile)	– Modificări valvulare, vegetații – Pericardită	

Tabelul VI *(continuare)*

Manifestări clinice		*Date paraclinice*	*Ecografie*	*Altele*
Boli infecțioase produse de rickettsii, clamidii, Mycoplasma, Tifos (R. prowazekii), Febra Q (R. Burnetii) C. Psittaci	– Febră 38–40° C, frisoane – Tulburări neurologice – Tulburări respiratorii – Tahicardie, galop, hipotensiune-miocardită – Endocardită (sufluri noi) – Erupții cutanate maculoeritematoase – Tulburări digestive	– Anemie microcitară – Leucocite sang. normale – VSH, proteină C crecute – Fixarea complementului cu antigene specifice – Reacția Weil-Felix – Anticorpi aglutinanți specifici – Culturi din secreții nasofaringiene și sânge	– Nu au modificări specifice	– Ancheta epidemiologică este importantă

FORME CLINICE

Endocardita protezelor valvulare (EPV) este o complicație rară (1% din cazuri) dar severă, (mortalitatea 60–80%); ea reprezintă 10–20% din totalul EI și apare în special la bărbați și la vârsta peste 60 ani.

Endocardita pe proteze valvulare poate apărea precoce (în primele 2 luni) sau tardiv (la peste 2 luni) după operație și se diferențiază etiologic și clinic. Endocardita precoce este produsă frecvent de stafilococ (50% din cazuri), streptococ, germeni gram-negativi (15% din cazuri), și fungi (peste 10%) și are tabloul clinic al unei EI acute, în timp ce formele tardive sunt produse de streptococ (40–60% din cazuri) și au tabloul clinic al EI subacute (lente). Apariția endocarditelor pe proteze valvulare este în mod obișnuit determinată de infecții intraoperatorii datorate unor bacteriemii tranzitorii. Protezele valvulare aortice sunt mai frecvent interesate.

Endocardita precoce se prezintă clinic ca o stare infecțioasă gravă și se asociază adesea cu disfuncții sau dehiscențe ale protezelor; de regulă are o evoluție fulminantă și o mortalitate mare (60–80%). Tabloul clinic al endocarditei tardive se aseamănă cu cel al EI pe valve native. Semnele indicând prezența endocarditei sunt febra și detectarea unui suflu non sistolic de scurgere paravalvular. Apariția rapidă a unor complicații este relativ caracteristică (insuficiență cardiacă congestivă secundară obstrucției protezei sau embolizări pe arterele mari – posibil endocardită fungică). În endocardita precoce tabloul clinic clasic al EI poate să lipsească și în aceste situații bacteriemia susținută poate fi elementul cheie al diagnosticului. Ecocardiografia are un rol important în diagnosticul endocarditelor pe proteze valvulare evidențiind malfuncția și dehiscența valvelor, prezența vegetațiilor, a abceselor din inelele valvulare etc. Tratamentul acestei forme speciale de EI constă în asocierea judicioasă a terapiei antimicrobiene cu înlocuirea chirurgicală a protezelor infectate.

EI la toxicomani apare frecvent la tinerii care își administrează droguri intravenos, sursa principală a infecțiilor fiind tegumentele. Agenții cauzali sunt stafilococul (50% din cazuri), streptococul și enterococul (15% din cazuri).

Infecţiile sunt localizate (în ordinea frecvenţei) la nivelul valvelor tricuspide (50% din cazuri), aortei (25% din cazuri) şi mitralei (20% din cazuri). Marea majoritate a infecţiilor stafilococice sunt localizate la nivelul valvelor tricuspide. Debutul EI este cel mai adesea acut. Embolii pulmonare septice sau aseptice sunt frecvent observate în EI ale valvelor tricuspide.

EI a cordului drept este rară (5% dintre EI) şi evoluează de obicei sub forma endocarditei acute. Este produsă de infecţii cu stafilococi (50% din cazuri), fungi, germeni gram-negativi şi gonococi care apar la toxicomani, după avorturi septice, infecţii cutanate, prostatice şi respiratorii sau după cateterizări centrale. Apariţia endocarditei este favorizată de boli congenitale de cord cu şunt (tetralogie Fallot, defect septal ventricular) dar la un număr important de cazuri nu se constată existenţa unor modificări cardiace anterioare. Tabloul clinic este sever, în evoluţie producându-se complicaţii embolice pulmonare (pneumonii acute necrozate; abcese pulmonare), cardiace (microabcese miocardice) şi renale.

Starea septică domină tabloul clinic; sufluri sistolice în focarul tricuspidian sunt depistate numai la 1/3–1/5 din cazuri. Examenul ecografic facilitează diagnosticul evidenţiind prezenţa vegetaţiilor tricuspidiene care de obicei sunt mari, adeseori în diametru mai mare de 10 mm. Tratamentul antiinfecţios este adesea puţin eficace şi se impune excizia chirurgicală a valvulelor tricuspidă şi protezare valvulară.

COMPLICAŢII

EI poate determina variate complicaţii cardiace şi extracardiace (tabelul VII). Multe dintre acestea sunt mai degrabă expresia manifestărilor multisistemice ale bolii decât complicaţii.

TABELUL VII

Complicaţiile EI

Cardiace
- Insuficienţa cardiacă produsă de insuficienţe valvulare
- Recidive ale EI
- Abcese şi rupturi miocardice
- Miocardite
- Tulburări de conducere
- Infarct miocardic
- Pericardită

Extracardiace
- Embolii
- Anevrisme micotice
- Metastaze septice
- Tulburări ale sistemului nervos central
- Tulburări musculare, scheletale şi cutanate
- Tulburări renale
- Fenomene imunologice.

Complicațiile cardiace – *Insuficiența cardiacă* (*IC*) este o complicație majoră prin frecvența (apare la peste 60–65% din cazuri) și severitatea ei (principala cauză de deces în EI). IC se dezvoltă datorită apariției regurgitărilor valvulare, miocarditei și mai rar infarctului miocardic embolic. Ea se evidențiază în special la bolnavii la care apar noi sufluri de regurgitare valvulară prin perforări, leziuni marginale, distrugeri valvulare complete, rupturi ale pilierilor. La bolnavii cu insuficiență aortică acută, IC se dezvoltă brusc și este rapid progresivă, tratamentul chirurgical fiind esențial pentru supraviețuire. Insuficiența mitrală se dezvoltă și progresează mai lent, terapia medicamentoasă putând determina stabilizarea tabloului clinic și hemodinamic. La bolnavii cu endocardită pe proteză mecanică, IC se produce și prin obstrucția valvulară progresivă, mai ales în cazul infecției cu Aspergillus sau Candida. *Abcese miocardice* pot apărea la orice nivel, dar sunt cel mai frecvent localizate perivalvular. Uneori abcesele sunt localizate în sept și pot produce rupturi transmurale sau în pericard. Ecografia bidimensională dar mai ales cea transesofagiană permit diagnosticul și urmărirea evoluției abceselor miocardice. Abcesele miocardice se constituie mai ales în endocardite cu *S. aureus* sau enterococi și sunt neobişnuite când infacția este produsă de *Streptococcus viridans*. *Miocardita* este una din cele mai importante complicații ale EI, adeseori fiind factorul determinant al apariției insuficienței cardiace. De multe ori este puțin semnificativă din punct de vedere al evoluției bolii. Mecanismul de producere al miocarditei este multiplu: imun, afectare miocardică prin toxine sau microorganisme, mecanism ischemic (microembolii). Leziunile tipice asociate cu miocardita sunt corpii Bracht-Wächter. *Tulburări de conducere* (blocuri cardiace de grade variate) pot apărea prin difuzarea infecțiilor valvulare, în special cele aortice, și pot fi diagnosticate clinic și electrocardiografic. Aceste manifestări răspund la tratamentul convențional. *Infarctul miocardic* apare rareori (3–25% din cazuri), cel mai adesea prin embolii și uneori prin tromboze secundare unei inflamații din focarele supurative din vecinătate. *Pericarditele,* deși adeseori observate necropsic, sunt rareori diagnosticate în clinică. Ele sunt produse prin diseminare hematogenă sau prin extensia de la procese septice miocardice. Uneori pericardita reprezintă o reacție imunologică, posibil prin depuneri de complexe imune. Prezența lichidului pericardic este confirmată ecocardiografic, iar caracterul purulent sub bacterian al acestuia este evidențiat prin puncție pericardică. Pericarditele purulente trebuie tratate agresiv (drenaj chirurgical și antibiotice).

Complicațiile extracardiace. *Emboliile* apar la aproximativ 30% din cazuri, fiind observate cu o incidență mai mică în ultimii ani. Incidența emboliilor este mare în infecțiile cu stafilococ, enterococ, *Haemophilus influenzae,* alți germeni gram-negativi fastidioși care cresc lent, fungi și variante ale streptococului viridans. Emboliile din cordul stâng se distribuie în special în arterele cerebrale, splenice, renale, periferice, coronare, dar orice teritoriu vascular poate fi afectat. Emboliile mici din organele vitale (ex: creier) pot avea consecințe catastrofale, în timp ce emboliile mari în vasele viscerale pot fi asimptomatice. Emboliile cu origine în cordul drept – în special în EI stafilococice – pot produce semne și simptome de embolie pulmonară și constituirea de infiltrate pulmonare și cavități. Ocluzia embolică a arterelor mari ale membrelor (ex.: femurale) se produce mai ales în endocarditele fungice și nu în cele bacteriene.

Tratamentul emboliilor mici sau a EI cu vegetații valvulare mari evidențiabile ecocardiografic este controversat. Unii autori consideră că atunci când există mai mult de un accident embolic major se impune înlocuirea valvulelor afectate. Decizia terapeutică trebuie luată prudent, după examene ecocardiografice repetate. În EI cu culturi negative care prezintă embolii periferice se va face embolectomie, iar embolii extirpați vor fi examinați histologic și cultural. Terapia anticoagulantă trebuie întreruptă temporal, mai ales la bolnavii cu embolii cerebrale.

Anevrismele micotice sunt o complicație majoră, dar rară (2,5% din pacienți) a EI; ele pot apărea în orice arteră, fiind mai frecvent localizate în aortă, vasele cerebrale, arterele viscerale și cele ale membrelor inferioare și superioare. Localizări multivasculare sunt frecvente. Anevrismele micotice se constituie mai ales în EI produsă de microorganisme non invazive, ca de ex. *Str. viridans* și sunt mult mai rare când *S. aureus* este agentul cauzal. Dilatațiile anevrismale se dezvoltă lent, în săptămâni sau luni – în timpul fazei active a bolii, de obicei silențios și pot rămâne staționare perioade prelungite. Ruperea anevrismelor poate apărea la intervale de luni sau ani după eradicarea infecției. Anevrismele micotice cerebrale sunt extrem de grave având o mortalitate de 60–80% din cazuri. Ele pot fi diagnosticate înainte sau după ruperea anevrismului prin tomografie computerizată sau angiografie arterială cerebrală. Anevrismele intratoracice sau intraabdominale sunt de obicei asimptomatice până la ruperea lor, când bolnavii au dureri abdominale, semne de abdomen acut sau șoc. Deși tehnicile de diagnostic ca și intervențiile chirurgicale s-au perfecționat considerabil, mortalitatea este ridicată. Anevrismele micotice periferice sunt diagnosticate mai precoce și au un prognostic mai bun. Deoarece riscul rupturii anevrismelor și apariția hemoragiilor fatale este iminent, intervențiile chirurgicale sunt obligatorii. Tratamentul constă în ligatura și excizia anevrismului, sacrificarea extremității fiind uneori necesară pentru salvarea vieții bolnavului.

Metastazele infecțioase apar frecvent (38%), mai ales în EI produse de *S. aureus* sau *Candida,* care au vegetații mari (aproximativ 10 mm) localizate pe valve aortice native. Majoritatea bolnavilor care decedează datorită unei endocardite stafilococice sau microbiene au metastaze în majoritatea organelor, dar în special în rinichi, miocard și creier. Diagnosticul metastazelor septice profunde este extrem de dificil, având în vedere că abcesele metastatice au volume mici. Examenele imagistice (tomografia computerizată și ecografia) cerebrale, toracale și abdominale repetate permit adeseori evidențierea lor. În contrast cu metastazele din EI acută, în endocardita subacută embolizarea nu duce la constituirea de microabcese deoarece numărul microorganismelor emboligene este mic, iar bacteriile sunt puțin invazive. Titrul anticorpilor antibacterieni specifici este înalt.

Complicații nervoase centrale apar la 9–80% din cazuri, mai ales în endocarditele acute. Cefaleea este cea mai frecventă manifestare clinică. Bolnavii pot prezenta accidente cerebrale ischemice, meningoencefalite, abcese sau anevrisme micotice, afectări ale nervilor cranieni, măduvei sau nervilor periferici, tulburări psihice. Meningita aseptică poate apărea în evoluția unei endocardite produsă de bacterii puțin virulente. La bolnavii cu o simptomatologie persistentă se impune efectuarea de explorări neurologice specifice, inclusiv tomografie computerizată craniană. Cele mai multe complicații răspund la terapia

antimicrobiană. În abcesele cerebrale mari și anevrismele micotice se impune intervenția chirurgicală.

Complicațiile septice osteomusculare și cutanate sunt rare, apar în special în EI cu stafilococ și constau în artralgii și artrite septice interesând una sau mai multe articulații. Abcesele cutanate se diagnostică ușor; ele trebuie totdeauna investigate din punct de vedere bacteriologic, incizate și drenate.

Complicațiile renale apar la 20–30% din cazuri și constau în embolii septice sau aseptice, constituirea de infarcte sau abcese și glomerulonefrite focale sau difuze. Insuficiența renală apare în cele mai multe cazuri la bolnavii cu evoluția endocarditei de lungă durată, ca urmare a leziunilor glomerulare produse prin depuneri de complexe imune.

Fenomene imunologice, cu expresie biologică și clinică pot apărea în EI, în special în forma subacută.

Mai multe manifestări patologice și clinice, prezente în etapele precoce sau tardive ale EI, sunt foarte probabil de origine imunologică. Petele Roth seamănă cu corpii cistoizi care apar în LES și în unele vasculite. Leziunile Janeway reprezintă o reacție imună. Patologia nodulilor Osler se aseamănă cu o reacție Arthus, în care depozite intravasculare de antigen se asociază cu o reacție vasculitică acută, cuprinzând peretele vasului și țesutul perivascular. Pericardita sterilă din EI este probabil datorată depunerilor de complexe imune în pericard. Leziunile purpurice din piele sunt foarte probabil produse de angeite leucocitoclazice. Glomerulonefritele acute, rapid progresive sau cronice din EI au un mecanism imunologic dovedit de studiile histologice și imunopatologice.

EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Evoluția și prognosticul EI sunt determinate de virulența și sensibilitatea agenților microbieni la antibiotice, de precocitatea diagnosticului și a tratamentului. După 3–7 zile de tratament antimicrobian adecvat, la peste 70% din cazuri se produce defervescența tabloului clinic și hemoculturile devin negative. Persistența tabloului clinic poate fi în relație cu apariția metastazelor septice miocardice și la distanță. Menținerea sau reapariția febrei asociată sau nu cu erupții cutanate pot să fie expresia unei alergii medicamentoase. Dacă erupțiile nu sunt intense se recomandă continuarea tratamentului antibiotic și asocierea unui antihistaminic și/sau a unui preparat cortizonic (Prednison, Betametazon). După introducerea terapiei antibiotice recidivele sau lipsa de control a infecției sunt rare. Recidive pot apărea la aproximativ 10% dintre bolnavi, în lunile sau anii următori. Repetarea hemoculturilor la 2–4 săptămâni de la întreruperea tratamentului poate evidenția apariția acestora. Complicațiile (insuficiența cardiacă, emboliile cardiace și periferice, anevrismele micotice, insuficiența renală) agravează și prelungesc evoluția clinică.

Prognosticul EI este grav în EI nestreptococice, la cei cu insuficiență cardiacă sau cu localizarea aortică a infecției, la bătrâni și la cei cu abcese miocardice sau ale inelelor valvulare. Prezența la examenul ecocardiografic a unor vegetații mai mari de 10 mm indică un prognostic grav, riscul apariției emboliilor și a insuficienței cardiace și necesitatea unei intervenții chirurgicale.

Folosirea anticoagulantelor este recomandabilă numai în situații speciale datorită riscului crescut de apariție a hemoragiilor, preferându-se substanțele antiprotrombinice.

EI produse de *Streptococcus viridans* se vindecă în 90% din cazuri, deși sterilizarea infecției se obține la 98–99% dintre bolnavi. EI netratate evoluează spre exitus în 2–3 luni. Mortalitatea este mare în EI produse de stafilococi (40%) și în endocarditele pe proteze valvulare (40–80%). Prognosticul este mai prost la bolnavii cu endocardită precoce pe proteze valvulare (40–80%) decât la cele tardive (20–40%).

Factorii importanți în determinarea diagnosticului sunt: vârsta, agentul etiologic, prezența insuficienței cardiace congestive, sediul și extinderea leziunilor valvulare, prezența insuficienței renale și alte complicații. Supraviețuirea la 5 ani după tratarea unei EI variază între 40% și 90% din cazuri. Insuficiența cardiacă se dezvoltă la 15–25% dintre supraviețuitori.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt: 1. eradicarea infecției prin mijloace medicale (substanțe antimicrobiene active) și chirurgicale (eliminarea valvelor native sau a protezelor valvulare infectate); 2. tratamentul complicațiilor; 3. prevenirea infecțiilor.

Tratamentul antimicrobian. Agenții infecțioși ai EI, fiind protejați de acțiunea mecanismelor de apărare ale gazdei, au o mare concentrație în interiorul vegetațiilor. Tratamentul antimicrobian trebuie început cât mai precoce, cu doze suficient de mari și pe perioade suficient de lungi pentru a se realiza sterilizarea vegetațiilor. Dacă tratamentul nu este eficace, apar multiplicări locale ale germenilor și recidive ale EI. Pentru sterilizarea vegetațiilor se folosesc antibiotice bactericide în doze care permit obținerea unor concentrații sanguine eficace, administrate timp de 4–6 săptămâni. Administrarea parenterală este aproape unanim folosită pentru a asigura absorbția adecvată a antibioticului. Frecvența administrărilor depinde de germeni și de sensibilitatea acestora la antibiotice. Substanțele antimicrobiene vor fi administrate la intervale mici, pentru a se evita multiplicarea microbiană între două aplicări. Penicilina G, larg folosită în tratamentul EI, este rapid eliminată din sânge, recomandându-se a fi administrată în perfuzii cu durată de 30 min. la intervale de 4 ore. Administrarea orală nu trebuie să fie folosită în tratamentul EI, iar în situațiile în care suntem obligați să recurgem la aceasta va trebui să se respecte cu strictețe ritmul de administrare pentru a nu fi omisă nici o priză. Eficacitatea tratamentului se urmărește prin determinarea în ser a concentrației inhibitorii minime (MIC) și a concentrației bactericide minime (MBC). Titruri serice 1:8 după 30 min de la administrarea i.v. a unui antibiotic evidențiază că terapia este adecvată. Titruri de 1/32–1/64 indică o eficiență terapeutică optimală. La marea majoritate a cazurilor, determinarea acestor titruri nu este necesară, fiind rezervată numai situațiilor în care agentul cauzal al EI nu este streptococul, când terapia este ineficientă și când se folosesc alte antibiotice decât penicilinele, cefalosporinele sau vancomicina.

Tratamentul antimicrobian va fi început cât mai rapid posibil. În EI cu evoluție acută, deoarece distrucțiile valvulare și abcesele apar foarte rapid, tratamentul va fi început cu o întârziere nu mai mare de 2–3 ore, timp în care vor fi efectuate cel puțin 3 hemoculturi. În EI cu o evoluție subacută, mai ales dacă bolnavii au făcut un tratament antibiotic imediat anterior, începerea tratamentului poate fi întârziată cu 2–3 zile, în acest timp recoltându-se 2–3 hemoculturi zilnic.

Tratamentul înaintea izolării unui agent microbian va fi ales în raport cu tabloul clinic. În EI cu debut și evoluție acută, la bolnavii cu proteze valvulare și la toxicomani la care infecțiile cu *Stafilococcus aureus* sau *epidermitidis* sunt cele mai frecvente, se va începe tratamentul cu antibiotice rezistente la beta-lactami (nafcilină, oxacilină, cefalosporină, vancomicină (tabelul VIII) la care se va asocia gentamicina pentru eventualitatea unei infecții cu bacili gram-negativi. În EI cu evoluție subacută, cel mai frecvent produse de *Streptococcus viridans* și uneori enterococ, tratamentul va fi început cu penicilină G sau ampicilină asociate cu gentamicină (tabelul VI). În situațiile în care hemoculturile rămân sterile și răspunsul terapeutic este clinic bun, tratamentul se continuă cu schema inițială. Dacă după 7–10 zile de tratament tabloul clinic nu s-a ameliorat se impune întreruperea tratamentului și efectuarea unor examene culturale și serologice speciale pentru evidențierea unor infecții cu *Rickettsia, Legionella, Chlamydia* sau *Brucella*.

TABELUL VIII

Tratamentul EI produsă de stafilococ

Regim	*Antibiotic*	*Doză și mod de administrare*	*Durată*
EI cu stafilococi sensibili la meticilină			
A.	Nafcilină *sau* Oxacilină Gentamicin	2 g i.v. la 4 ore 2 g i.v. la 4 ore 1 mg/kg i.v. sau i.m. (nu se depășește 80 mg) la 8 ore	4–6 săpt. 4–6 săpt. 5 zile
EI cu stafilococi alergici la penicilină			
B.	Cefalotin *sau* Cefazolină *plus* Gentamicină (opțional)	2 g i.v. la 4 ore 2 g i.v. la 4 ore 1mg/kg i.m. sau i.v.	4–6 săpt. 4–6 săpt. 5 zile
Stafilococi rezistenți la meticilină			
C.	Vancomicina	30 mg/24 ore i.v. în 2+4 prize	4–6 săpt.
Endocardita stafilococică la protezați valvulari rezistenți la meticilină			
D.	Vancomicină *plus* Rifampicină și Gentamicină	30 mg/24 ore i.v. în 2+4 prize 300 mg PO la 8 ore 1 mg/kg i.m. sau i.v. (nu peste 80 mg)	6 săpt. 6 săpt. 2 săpt.

Regim	*Antibiotic*	*Doză și mod de administrare*	*Durată*
		Stafilococ sensibil la meticilină	
E.	Ca la A+Rifampicină	(ca la D)	6 săpt.
		EI cu enterococ sau Str. viridans cu MIC≥0,5 μg/ml	
F.	Penicilina G *plus* Gentamicină *sau* Streptomicină	20–30 mil u/24 ore i.v. continuu sau la 4 ore 1 mg/kg i.m. sau i.v. (nu peste 80 mg) 7,5 mg/kg i.m. (nu peste 80 mg la 12 ore)	4–6 săpt. 4–6 săpt. 4–6 săpt.
G.	Ampicillin *plus* Gentamicin *sau* Streptomicină	12 g/24 ore i.v. continuu sau la 4 ore ca la F ca la F	4–6 săpt. 4–6 săpt. 4–6 săpt.
		Alergici la penicilină	
H.	Vancomicină *plus* Gentamicină *sau* Streptomicină	ca la C ca la A ca la F	
		EI cu Str. viridans sensibil la penicilină – MIC≤1 μg/ml	
I.	Penicilina G	ca la F	
J.	Penicilina G Gentamicină	ca la F+Streptomicină ca la F *sau* ca la A	
K.	Penicilină G Streptomicină Gentamicină	ca la F *plus* ca la F *sau* ca la A	4 săpt. 2 săpt. 2 săpt.
		EI cu Str. viridans sensibil la penicilină (MIC ≤1 μg/ml) la bolnavii alergici la penicilină	
L.	Cephalotin *sau* Cefazolin	2 g i.v. la 4 ore 1 g i.m. la 4 ore	4 săpt. 4 săpt.
M.	Vancomicin	ca la C	4 săpt.
		EI cu Str. viridans și Str. bovis rezistenți la peniciline „G“ (MIC>0,1 μg și <0,5 μg/ml)	
N.	Ca la F		

Izolarea din hemoculturi a unor germeni infecțioși va orienta regimul terapeutic în raport cu sensibilitatea microbilor la antibiotice.

Tratamentul EI produsă de streptococ. Regimul terapeutic se va alege în raport cu MIC la penicilină a streptococului. Dacă streptococul are o mare

sensibilitate cu o MIC<0,1 μg/ml penicilina G, tratamentul va fi făcut cu penicilină G cristalină, singură sau în asociere cu streptomicină sau gentamicină (Regim I. J. K. – tabelul IX). Penicilina G administrată timp de 4 săptămâni duce la vindecarea infecției la 99% din cazuri. Asocierea cu streptomicină sau gentamicină produce același efect după 2 săptămâni de tratament. Endocarditele protezaților valvulari produse de streptococ se tratează cu penicilina G timp de 6 săptămâni, asociată în primele 2 săptămâni cu gentamicină. Bolnavii alergici la penicilină vor fi tratați cu cefalosporine (Cephalotin, Cefazolin, Ceftriaxone 2g i.m./zi) (Regim L și M) – tabelul VI.

TABELUL IX

Tratamentul EI cu alți germeni

Regim	*Antibiotic*	*Doză și mod de administrare*	*Durată*
		Grupul Hacek	
O.	Ampicillin+ Gentamicine	ca la G	4 săpt.
		Enterobacteriacee	
P.	Cefatoxina *sau* Imipenem *plus* Gentamicin	8 g/24 ore i.v. în 4 prize 2–4 g/24 ore în 4 prize 1,7 mg/kg i.v. la 8 ore	4–6 săpt. 4–6 săpt. 4–6 săpt.
		Pseudomonas aeruginosa	
Q.	Piperacillin *sau* Ceftazidine *sau* Imipenem *sau* Tobramicin	18 mg/24 ore în 6 prize 6 g/24 ore în 3 prize ca la P 1,7 mg/kg la 8 ore	6 săpt. 6 săpt. 6 săpt.
		Fungi	
R.	Amphotericin „B" *plus* Flucytosine	1 mg/kg/24 ore i.v. 150 mg/kg/24 ore în 4 prize	6 săpt. 6–8 săpt. 6–8 săpt.

EI produse de enterococ sau streptococ cu MIC$\geqslant$0,1 μg/ml. Acești germeni sunt relativ rezistenți la peniciline, iar enterococul este rezistent și la cefalosporine. Aceste endocardite pot fi tratate cu penicilină G, în doze mari (20 milioane u.i./zi), ampicilină, vancomicină asociate cu gentamicină sau streptomicină timp de 4–6 săptămâni.

EI produse de stafilococ. Infecțiile cu stafilococ susceptibil la meticilină răspund la terapia cu nafciline, oxaciline, cefazoline, ceftriaxone sau vancomicină. Penicilina G în doze de 20 milioane u.i./zi poate fi eficace. Gentamicina se poate asocia în unele situații numai pe perioade de 3–5 zile,

deoarece mărește riscul apariției unor afectări renale. În infecțiile cu stafilococ rezistent la meticilină, care secretă beta-lactami, care sunt rezistente la peniciline și cefalosporine, tratamentul se va face cu vancomicină asociată sau nu cu gentamicină pe perioade de 4–6 săptămâni. (Regimul C – tabelul VIII). În endocarditele la protezații valvulari și endocarditele cu localizare pe valvele tricuspide sau cele care apar la toxicomani, schemele terapeutice vor fi aceleași, în unele situații putând fi folosite ciprofloxacina sau rifampicina.

EI produse de grupul HACEK sunt tratate cu ampicilină 12 g/zi administrată i.v. la 4 ore sau ceftriaxone (Rocephyn) 1g la 12 ore i.v. sau i.m. asociate cu gentamicină 1,7 mg/kg corp la 8 ore (tabelul IX).

Tratamentul EI produse de alți germeni este prezentat în tabelul IX.

Tratamentul chirurgical. Indicațiile tratamentului chirurgical sunt prezentate în tabelul X. Înlocuirea imediată a valvulelor este o indicație majoră la bolnavii care dezvoltă o insuficiență cardiacă secundară unor regurgitări valvulare acute. Înlocuirea valvulelor este importantă când terapia antimicrobiană corectă nu este eficientă și hemoculturile rămân pozitive, când sunt prezente abcese miocardice sau ale inelelor valvulare, când apar disfuncții sau dehiscențe ale protezelor valvulare, când apar embolii multiple și în recurențele EI. Înlocuirea protezelor valvulare se recomandă în endocarditele produse de stafilococ. În EI cu localizare pe valvele tricuspide produse de fungi sau bacili gram-negativi rezistenți la tratament se recomandă înlocuirea valvei sau rezecția vegetațiilor și valvuloplastie. În mod ideal tratamentul chirurgical trebuie să fie făcut după o terapie antibiotică intensivă și adecvată situației clinice sau germenului bacterian izolat.

TABELUL X

Indicațiile tratamentului chirurgical în EI

Indicații absolute
- Insuficiența cardiacă produsă de disfuncții valvulare
- Abcese miocardice sau perivalvulare
- Insuficiența tratamentului antimicrobian (persistența bacteriemiei sau infecții fungice)
- Recurențe ale EI
- Proteze instabile

Indicații relative
- Embolii multiple

PROFILAXIE

Prevenirea EI se impune datorită morbidității, mortalității și costurilor ridicate ale tratamentului.

Infecțiile endoteliilor valvulare sau a altor structuri cardiace apar ca urmare a bacteriemiilor cu germeni care colonizează mucoasele orofaringiene, respiratorii, genitourinare, gastrointestinale și tegumentele. Localizarea cardiacă

a infecțiilor este favorizată de existența unor boli cardice câștigate sau congenitale și de tulburările hemodinamice care produc leziuni endoteliale. Profilaxia cu antibiotice este recomandată la bolnavii cu valvulopatii reumatismale, congenitale sau degenerative, boli congenitale cianogene, cardiomiopatii hipertrofice, prolaps de valvă mitrală cu insuficiență mitrală, precum și la bolnavii cu proteze valvulare sau care au avut endocardite infecțioase (tabelul II). Intervențiile care produc traumatisme ale mucoaselor colonizate și bacteriemii sunt prezentate în tabelul XI.

TABELUL XI

Intervențiile dentare și chirurgicale la care se recomandă profilaxia EI

- Intervenții dentare care induc sângerări gingivale sau mucoase incluzând spălăturile profesionale
- Tonsilectomii și/sau adenoidectomii
- Intervenții chirurgicale intestinale sau respiratorii
- Bronhoscopii cu un bronhoscop rigid
- Scleroterapia pentru varice esofagiene
- Dilatații esofagiene
- Chirurgia căilor biliare
- Dilatații uretrale, cateterizări uretrale dacă există infecții urinare
- Chirurgia tractului urinar dacă există infecții ale tractului urinar
- Chirurgia prostatei
- Incizia și drenajul țesuturilor infectate
- Histerectomia vaginală
- Naștere vaginală cu prezența unei infecții

Riscul de apariție după aceste intervenții este mic, variind 0,5–2% pe an și pe manevră declanșatoare. Identificarea căilor de intrare a germenilor nu este posibilă decât la 25% dintre EI, aceasta limitând eficiența terapiei profilactice. Bacteriemiile produse de intervențiile dentare, chirurgicale sau diagnostice sunt de scurtă durată. După extracțiile dentare bacteriemia este maximă la 30 s și persistă mai puțin de 10 min. Colonizarea endocardului apare imediat după declanșarea bacteriemiei și pentru a fi eficace antibioticele trebuie să fie administrate cu maximum o oră înaintea efectuării manevrelor care produc bacteriemii.

Antibioticele previn EI acționând prin: a) distrugerea bacteriilor, b) lezarea structurală și funcțională importantă care determină condiții pentru distrugerea bacteriilor de către mecanismele de apărare ale gazdei și c) împiedicarea aderenței bacteriilor la endocardul valvular.

Antibioticele acționează prin combinarea mai multor mecanisme, după intrarea în sânge a bacteriilor, înainte sau după aderarea lor la endoteliile cardiace. Efectele profilactice sunt determinate de amploarea inoculării bacteriilor, de speciile bacteriene și de sensibilitatea lor la antibiotice.

Regimurile terapeutice profilactice adecvate procedurilor care determină apariția unor porți de intrare a germenilor sunt prezentate în tabelul XII.

TABELUL XII

Regimurile terapeutice profilactice ale EI
la bolnavii cu risc

A) **Intervenții dentare, orale sau pe căile respiratorii superioare**

Administrare orală:

- *Amoxicillină:* – 3 g per os cu o oră înainte și
  – 1,5 g la 6 ore după doza inițială

La bolnavii alergici la amoxicillină:

- *Eritromicină:* – 800 mg per os 2 ore înainte și
  – 400 mg per os la 6 ore după administrarea inițială
- *Clindamicină:* – 300 mg per os o oră înainte și
  – 150 mg la 6 ore după prima doză

Administrare parenterală:

- *Ampicillină:* – 2 g i.v. sau i.m. 30 min înainte și
  – 1 g i.v. după 6 ore sau amoxicillină 1,5 g per os după 6 ore

La bolnavii cu risc foarte mare

- *Ampicillină:* – 2 g i.v. sau i.m.+gentamicină 1,5 mg/kg i.v. sau i.m. cu 20 min înainte, urmată de amoxicillină 1,5 g oral la 6 ore
- Regimul parenteral poate fi repetat la 8 ore după doza inițială

Bolnavii alergici la penicilină/amoxicillină/ampicillină

- *Vancomicină:* – 1 g i.v. o oră înaintea intervenției

B) **Intervenții genitourinare și gastrointestinale**

- *Ampicillină:* – 2 g i.v. sau i.m. + gentamicină 1,5 mg/kg i.v. sau i.m. – 30 min înainte, urmate de amoxicillină 1,5 g per os după 6 ore de la doza inițială

Bolnavii alergici la ampicillină

- *Vancomicină:* – 1 g i.v. + gentamicină 1,5 mg/kg o oră înainte; se poate repeta la 8 ore după doza inițială

Bolnavii cu risc mic

- *Amoxicillină:* – 3 g oral o oră înainte, urmat de 1,5 g la 6 ore de la doza inițială

C) **Intervenții pe cord și plasarea unor materiale străine**

- *Cefazolin:* – 2 g i.v. imediat înaintea apariției și la 6 ore timp de 24–48 ore + gentamicină 1,5 mg/kg înainte și la intervale de 8 ore timp de 24 ore.

În situațiile cu incidență mare a stafilococului rezistent la meticillină

- *Vancomicină:* – 1,5 mg/kg i.v. cu o oră înainte, urmat de 10 mg/kg i.v. imediat după *by pass*-ul coronarian + gentamicină 1,5 mg/kg ca mai sus.

Profilaxia trebuie să fie individualizată și efectuată cu antibioticul care este recomandat pentru tratamentul curativ al EI. În unele situații, cum sunt extracțiile dentare care constituie principala poartă de intrare a streptococului viridans, penicilina care este antibioticul selectiv al tratamentului EI produsă de acest germen, produce numai o modestă reducere a bacteriemici și nu este eficientă în prevenirea bolii. Pentru cei mai mulți bolnavi, inclusiv cei cu proteze valvulare, profilaxia se face cu amoxicillină 3 g administrate per os cu o oră înaintea procedurii și 1,5 g la 6 ore după aceasta. În cursul intervențiilor genitourinare și gastrointestinale (cistoscopie, chirurgia prostatei, chirurgia colonică sau a căilor biliare) profilaxia EI se va adresa bacteriemiilor cu enterococ (tabelul XII). În intervențiile chirurgicale pe cord se vor lua măsuri pentru prevenirea infecțiilor cu stafilococ, administrându-se intravenos cefazolin

2 g și gentamicină 1,5 mg/kg imediat înaintea operațiilor și la 8 ore și 16 ore după acestea.

Profilaxia este recomandată la bolnavii cu risc important, care au boli cardiace favorizante la care urmează a se efectua intervenții care produc bacteriemii, este opțională la cei cu risc intermediar și nu este necesară la cei cu risc neglijabil (tabelul II).

Măsuri locale de prevenire pot fi eficace în special în intervențiile locale care limitează riscul bacteriemiilor. Aplicații antiseptice locale cum sunt spălăturile bucale cu soluții iodate și irigațiile sulcurilor dentare cu soluție de gliceroliodat pot reduce de 2–4 ori frecvența bacteriemiilor cu streptococ viridans. Deși nu s-a demonstrat că previn cu certitudine EI, măsurile antiseptice locale pot fi un adjuvant util în profilaxia EI.

Deși administrarea antibioticelor este eficace în prevenirea EI la aproximativ 40–50% din cazuri, complianța terapeutică, atât a bolnavilor cât și a medicilor practicieni sau stomatologi, este mică și în final programele profilactice previn apariția EI numai la 10% din cazuri.

Cu toate acestea, profilaxia cu antibiotice reprezintă un deziderat în special la bolnavii cu risc de apariție a bolii, deoarece EI continuă să aibă o morbiditate și mortalitate importantă.

CAPITOLUL VIII

VALVULOPATIILE

Prof. dr. Ed. APETREI

Morbiditatea și mortalitatea prin valvulopatii constituie o parte importantă a patologiei cardiovasculare. Spre deosebire de cardiopatia ischemică, unde modificarea factorilor de risc duce la influențarea importantă a curbei mortalității, în privința valvulopatiilor degenerative nu se produc din acest punct de vedere modificări notabile.

Principalele schimbări în domeniul valvulopatiilor constau în modificarea factorilor etiologici, creșterea valorii și ponderii metodelor de investigare neinvazivă și apariția a noi metode de tratament (cum ar fi valvuloplastia cu balon).

În ultimii ani, în țările dezvoltate etiologia reumatismală este în netă scădere. În 1988, în Statele Unite, din 84 000 valvulopatii externate, valvulopatiile reumatismale reprezentau 3,4%, restul de 96,6% fiind valvulopatii nereumatismale. Din valvulopatiile nereumatismale 33 000 (39,2%) erau insuficiențe mitrale și 48 000 (54,1%) valvulopatii aortice, iar 52% din valvulopatiile nereumatismale erau la persoane peste 65 ani. Un studiu recent arată că prevalența valvulopatiilor aortice în populația la vârsta peste 75 ani este de 29% pentru insuficiența aortică și 15,8% pentru stenoza aortică, iar calcificări valvulare de diferite grade se întâlnesc la 53% din persoanele peste 75 ani.

Tendința de creștere a valvulopatiilor nereumatismale se observă și în țara noastră. În anul 1982 din primele 1 000 examinări ecocardiografice în Clinica de Cardiologie Fundeni un număr de 326 au fost valvulopatii, iar dintre acestea 66,2% au fost valvulopatii reumatismale și 33,7% valvulopatii nereumatismale, iar în anul 1989, la același număr de examinări (1 000), din 296 valvulopatii 57% erau reumatismale și 43% nereumatismale.

Un alt studiu arată că din 595 bolnavi cu insuficiență mitrală la 65% din cazuri etiologia era reumatismală, iar la 35% din cazuri etiologia era nereumatismală.

În evaluarea valvulopatiilor s-au produs de asemenea schimbări prin introducerea investigației ecocardiografice și Doppler a căror dezvoltare rapidă a făcut ca alte investigații, cum ar fi fonocardiograma, să piardă din interes, iar cateterismul cardiac să fie rezervat numai unei categorii speciale de valvulopatii.

Evaluarea unei valvulopatii pentru diagnostic și decizia de tratament se face în trepte, schematizată în tabelul I.

TABELUL I

Trepte de evaluare a valvulopatiilor

1. Evaluarea clinică
   - Anamneza
   - Examenul fizic
   - Electrocardiograma
   - Examenul radiologic
   - Ecocardiograma
2. Evaluarea severității: – Evaluarea clinică
   - Examenul Doppler spectral și color
3. Evaluarea celorlalte valve
4. Evaluarea funcției ventriculare
5. Evaluarea circulației coronariene la bolnavii cu valvolopatii aortice peste 45 ani
6. Evaluarea generală a bolnavului
7. Decizia de tratament
8. Urmărirea efectelor tratamentului

STENOZA MITRALĂ

Definiție. Stenoza mitrală reprezintă leziunea valvei mitrale ce produce un obstacol la trecerea fluxului sanguin din atriul stâng (AS) în ventriculul stâng (VS) având drept consecință dilatarea atriului stâng, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă.

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Aparatul valvular mitral este format din 4 componente principale: inelul valvular, valvele, cordajele valvulare și pilierii (fig. 1, fig. 2).

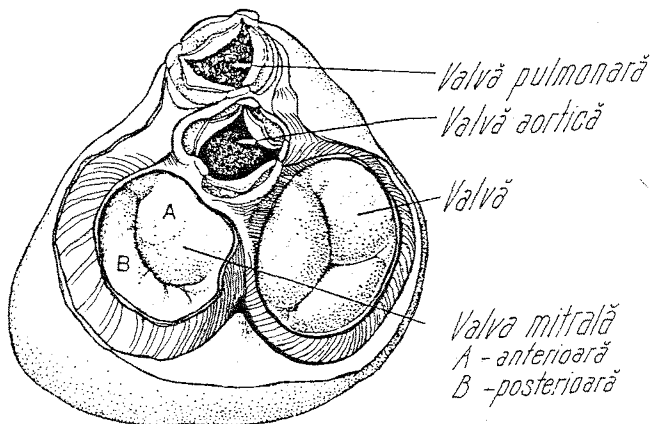


Fig. 1. – Planul valvular al inimii în sistolă (schemă).

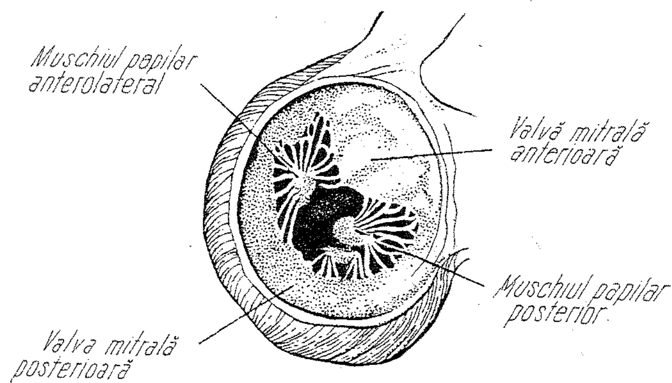


Fig. 2. – Valva mitrală în diastolă, vedere din atriul stâng. Mușchii papilari se găsesc la nivelul comisurilor valvulare.

Stenoza mitrală, din punct de vedere hemodinamic, produce un obstacol la trecerea sângelui din AS în VS, în diastolă. La majoritatea cazurilor (peste 98%) obstacolul (barajul) este produs de remanierile valvelor şi aparatului subvalvular ca urmare a reumatismului articular acut (RAA) ce constituie încă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate în ţările în curs de dezvoltare.

Valvulita reumatismală interesează două din elementele principale ale aparatului valvular, pânza valvulară şi cordajele, producând: a) îngroşarea şi sudura comisurilor valvulare; b) îngroşarea şi retractarea pânzei valvulare şi c) aglomerarea, îngroşarea şi scurtarea aparatului subvalvular (cordajele de gr. I, II şi III). Aceste modificări pot fi izolate sau asociate. În final, valvele şi aparatul valvular apar ca o pâlnie, ca un tunel, prin care sângele este obligat să treacă din AS în VS. Partea largă a pâlniei este la nivelul inelului mitral, iar partea mai îngustă este în VS.

Valvele mitrale îngroşate cu comisurile fuzionate, dar încă mobile, au aspect în diastolă de dom. Acest dom valvular, când îşi termină excursia în diastolă către VS, produce un zgomot (numit clacmentul de deschidere); invers, când excursia valvelor mitrale fuzionate către AS în sistolă se termină brusc produce din nou un zgomot. Deci aceste două zgomote au acelaşi mecanism de producere şi pot fi privite ca zgomote reciproce.

La aceste elemente patologice se adaugă, în timp, depunerea de calciu, iniţial pe marginea liberă a valvelor şi posibil ulterior pe pânza valvulară, inelul valvular şi chiar pe aparatul subvalvular. Acest proces, pentru a se constitui, necesită câţiva ani (1–2 decade), fiind diferit de la individ la individ. Se apreciază că în ţările subdezvoltate şi în zonele tropicale evoluţia leziunilor este mai rapidă şi astfel boala se poate manifesta încă din adolescenţă.

Stenoza mitrală duce la dilatarea şi hipertrofia AS, care poate avea uneori proporţii considerabile. Dilatarea AS şi barajului mitral favorizează formarea trombilor care pot fi aderenţi de peretele atrial sau protrusivi în cavitatea atrială. Trombii apar mai frecvent în urechiuşă. Rar, trombii atriali se pot calcifica, depunerea de calciu făcându-se uneori şi pe peretele AS. Ventriculul stâng este de dimensiuni normale sau chiar mai mic decât normal. Când apare hipertensiunea pulmonară, ventriculul drept (VD) se hipertrofiază şi se dilată, fenomene însoţite frecvent de insuficienţă tricuspidiană şi dilatare de atriu drept (AD) şi arteră pulmonară.

Presiunea crescută cronic în AS va fi urmată de importante modificări patologice în parenchimul pulmonar şi vasele pulmonare: îngroşarea pereţilor alveolari, fibroză interstiţială şi modificări obliterative ale patului vascular pulmonar (arteriole şi artere). În formele severe pot apărea modificări ateromatoase, tromboze *in situ* ce duc la creşterea marcată a rezistenţei pulmonare.

Stenoza mitrală reumatismală poate fi izolată sau asociată cu insuficienţa mitrală. În cadrul etiologiei reumatismale pot fi afectate şi celelalte valve, dar mai frecvent stenoza mitrală se asociază cu insuficienţa aortică sau stenoza tricuspidiană.

La copii stenoza mitrală poate fi *congenitală,* prin interesarea valvelor sau prin dezvoltarea unui inel fibros subvalvular ori în cadrul cordului triatriatum. Stenoza mitrală reumatismală se poate uneori asocia cu defectul septal atrial (sindrom Lutembacher). La subiecţii în vârstă calcificarea inelului aortic sau inelului mitral (apare la 50% din subiecţii peste 75 ani) se poate prelungi în partea proximală şi mijlocie a valvelor mitrale realizând treptat un grad de

stenoză. Acest tip de stenoză numit și *stenoza mitrală extrinsecă* poate apărea și în pericardita constrictivă calcară.

Un tromb atrial pediculat, un mixom atrial și, mai rar, o mare vegetație pot ocluziona inelul mitral și să producă un aspect clinic de stenoză mitrală.

FIZIOPATOLOGIE

Aria normală a orificiului mitral este între 3,5–6 cm^2, situație în care fluxul sanguin din AS trece cu ușurință în diastolă în VS. Numai în împrejurările în care volumul sanguin care vine din AS crește mult, cum ar fi în insuficiența mitrală sau în situații cu debit crescut, acest orificiu nu mai este suficient. În diastolă, în mod normal, presiunea din AS este egală cu presiunea din VS, iar curbele de presiune înregistrate concomitent în cele două cavități merg aproape

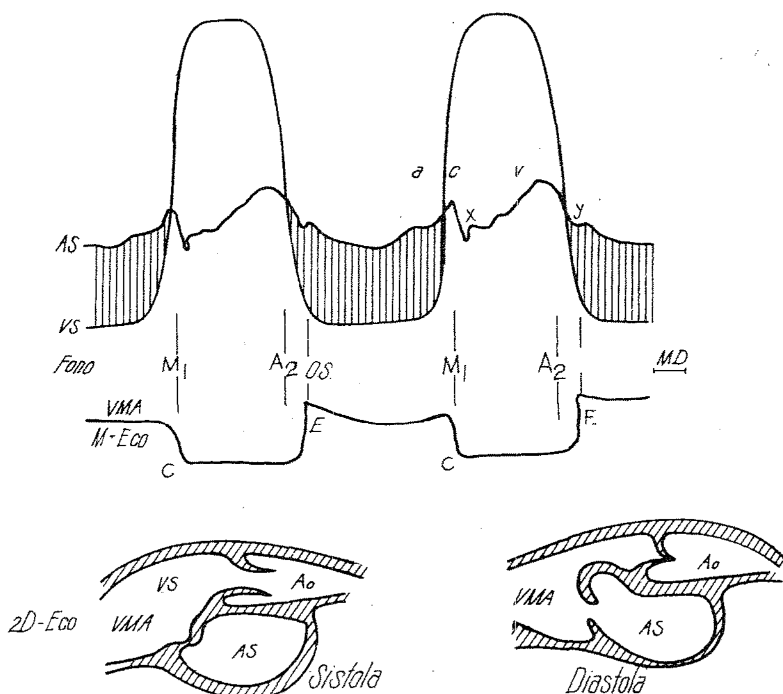


Fig. 3. - Schemă reprezentând înregistrarea presiunilor din atriul stâng (AS), ventriculul stâng (VS), fonocardiograma (fono), ecocardiograma în modul M (M-Eco) și bidimensional (2 D-Eco), (secțiune longitudinală) M_1=zgomotul 1, A_2=componenta aortică a zgomotului 2, MD=clacmentul de deschidere al mitralei, VMA=valva mitrală anterioară.
Curba de presiune din AS și VS este înregistrată concomitent și evidențiază gradientul diastolic AS–VS (partea hașurată). a, c, x v y – unde sistolice și diastolice ale curbei de presiune AS. M_1 – se înscrie la sfârșitul excursiei domului valvular spre atriul stâng iar MD – se înscrie la terminarea mișcării domului în ventriculul stâng.

paralel (fig. 3). Presiunea din AS are aceeaşi morfologie şi aceleaşi valori cu presiunea din venele pulmonare şi capilarul pulmonar (capilarul pulmonar nu are sfincter precapilar).

Dacă aria orificiului mitral scade sub 2 cm^2 presiunea în AS va creşte, creştere ce apare mai net la efort datorită debitului cardiac mai mare. De exemplu o presiune în AS de 20 mmHg poate creşte la efort până la 35–45 mmHg şi chiar mai mult. Cu cât stenoza mitrală este mai strânsă, cu atât presiunea din AS va fi mai mare. Presiunea din AS se transmite direct în venele pulmonare şi capilarul pulmonar şi produce modificări ale patului vascular pulmonar şi parenchimului pulmonar ce se manifestă clinic prin dispnee de diferite grade până la edemul pulmonar acut. Manifestările hemodinamice şi clinice ale stenozei mitrale sunt strâns legate de severitatea stenozei.

La subiecţii normali presiunea din AS este egală cu presiunea diastolică din VS (comunicarea prin orificiul mitral este liberă); spre deosebire de aceasta în stenoza mitrală prin creşterea presiunii în AS se produce o diferenţă (un gradient) de presiune între AS (unde presiunea este mare) şi VS (unde în diastolă presiunea rămâne normală). Gradientul de presiune este o noţiune hemodinamică utilă şi larg folosită în aprecierea severităţii leziunii.

Severitatea stenozei mitrale se poate aprecia din *punct de vedere clinic* prin împărţirea bolnavilor în patru *clase funcţionale* în funcţie de severitatea dispneei (vezi tabloul clinic).

O apreciere obiectivă este bazată pe măsurători obţinute *prin examenul ecocardiografic* şi examenul Doppler (sau prin cateterism cardiac). Prin aceste măsurători stenoza mitrală se clasifică în trei categorii: uşoară, moderată şi severă. *Stenoza mitrală uşoară* are aria orificiului mitral >1,5 cm^2 şi gradient transmitral mic la repaus, iar la efort presiunea medie în AS (capilarul pulmonar) rămâne <20 mmHg. În *forma moderată* orificiul mitral este de 1,4–1 cm^2, iar presiunea medie în AS (capilarul pulmonar) la efort este <30 mmHg. *Forma severă* are orificiul mitral <1 cm^2, presiunea medie în AS (capilarul pulmonar) crescut la efort peste 30 mmHg, iar în repaus este aproximativ 20 mmHg.

Creşterea presiunii în capilarul pulmonar are drept urmare apariţia vasoconstricţiei arteriolare şi apoi a hipertrofiei tunicii medii a arteriolelor şi arterelor pulmonare, producând astfel *hipertensiunea arterială pulmonară*.

Hipertensiunea pulmonară arterială se realizează prin cel puţin trei mecanisme: 1. transmiterea retrogradă a presiunii din AS prin venele pulmonare la capilarul pulmonar (hipertensiune pasivă); 2. vasoconstricţia arteriolară pulmonară reactivă, indusă de presiunea crescută în venele pulmonare (mecanism reversibil); 3. modificări organice ale arterelor şi arteriolelor pulmonare (mecanism ireversibil). Hipertensiunea pulmonară are repercusiuni asupra funcţiei VD producând hipertrofia pereţilor şi dilatarea cavităţii. Prin diminuarea debitului pulmonar şi îngroşarea pereţilor vasculari, edemul pulmonar apare mai rar în această etapă.

Debitul cardiac în stenoza mitrală uşoară şi moderată este normal la bolnavii în ritm sinusal în repaus. Dacă apare fibrilaţia atrială, modificările hemodinamice produse de stenoză se accentuează, iar debitul cardiac poate fi redus şi în repaus. Pierderea contracţiei atriale prin instalarea fibrilaţiei reduce debitul cardiac cu până la 20%. Scăderea debitului cardiac se manifestă şi mai net la efort, când cererea de oxigen crescută nu poate fi acoperită, împrejurare care

duce la creşterea diferenţei arterio-venoase în oxigen prin extragere mai mare de oxigen în ţesuturi, iar clinic poate apărea cianoza.

Ventriculul stâng poate fi afectat în stenoza mitrală atât prin împiedicarea umplerii diastolice de către procesul obstructiv subvalvular cât şi prin afectarea funcţiei sistolice. Anomalii ale funcţiei sistolice pot fi globale (afectând între 12–30% din cazuri), sau localizate, produse probabil prin fixarea peretelui de aparatul subvalvular fibros şi posibil şi prin atrofia muşchiului din această zonă imobilizată.

Anomaliile funcţiei diastolice a VS sunt constante şi se datoresc obstrucţiei la intrarea în ventricul. Este perturbată umplerea şi, în special, umplerea rapidă diastolică, care este înlocuită cu o umplere uniformă pe toată durata diastolei (la stenozele mitrale medii şi severe). În acest fel mişcarea în afară a pereţilor în faza umplerii ventriculare rapide va fi micşorată. Această mişcare este dependentă atât de fluxul sanguin ce vine din AS în faza de umplere rapidă cât şi de relaxarea activă a pereţilor. Dacă fluxul din AS este redus se produce o diminuare a acestei mişcări, la început la peretele anterior, apoi la apex şi în final la peretele inferior. Reducerea mişcării de relaxare reduce volumul ventricular, iar faptul că modificarea apare pe zone limitate şi nu la toţi pereţii, face posibilă şi modificarea formei ventriculare.

Ventriculul stâng poate suferi astfel un proces de remodelare, iar la unele cazuri remodelarea ventriculară se poate exprima şi prin hipertrofia pereţilor neafectaţi, evidenţiată atât ecocardiografic cât şi electrocardiografic.

Ecocardiografic se evidenţiază reducerea velocităţii relaxării peretelui posterior şi mişcarea posterioară a septului în protodiastolă, iar în sistolă septul poate avea mişcare paradoxală (în absenţa cauzelor de supraîncărcare de volum a inimii drepte).

Funcţia ventriculului drept este normală în stenozele mitrale medii şi largi la repaus, iar la efort scade fracţia de ejecţie şi creşte presiunea telediastolică. Odată cu apariţia hipertensiunii pulmonare funcţia sistolică a VD va fi afectată şi în repaus, iar ulterior şi funcţia diastolică.

TABLOU CLINIC

Anamneza. Stenoza mitrală se observă cel mai frecvent la femei şi boala poate rămâne asimptomatică mulţi ani. Descoperirea se poate face la un examen clinic efectuat cu diverse ocazii, sau când apar fenomenele subiective sau complicaţiile.

Un bolnav cu stenoză mitrală poate avea multiple acuze subiective, unele dintre acestea pot evoca diagnosticul, cum ar fi apariţia unei embolii arteriale sau edem pulmonar acut la o femeie tânără; alte acuze se pot întâlni şi în alte afecţiuni cardiovasculare şi chiar la indivizi normali.

Principalele simptome sunt dispneea, hemoptiziile şi emboliile arteriale.

Dispneea este cel mai frecvent simptom în stenoza mitrală şi se produce la diferite grade de efort, în funcţie de severitatea stenozei. În stenozele uşoare (aria >1,5 cm^2) dispneea apare la eforturi fizice mari. În stenozele mitrale medii şi severe dispneea apare la eforturi mici, uneori şi în repaus (ortopnee) sau ca dispnee paroxistică nocturnă. Efortul creşte frecvenţa cardiacă, scade

perioada de umplere diastolică, creşte presiunea în AS, ducând la congestia pulmonară. În acelaşi timp bolnavii se plâng de fatigabilitate (uneori simptomul dominant) datorită debitului sistemic scăzut.

Creşterea presiunii în capilarul pulmonar şi ulterior în artera pulmonară va duce la dilatarea şi hipertrofia VD, cu creşterea retrogradă a presiunii în AD şi în venele cave, situaţie în care bolnavii pot acuza dureri în hipocondrul drept la efort (hepatalgie de efort). Ulterior, bolnavii fac şi edeme periferice.

După gradul dispneei, sau mai exact după intensitatea efortului la care apare dispneea, stenoza mitrală se clasifică în patru clase funcţionale: clasa funcţională I – stenoza mitrală fără dispnee; clasa funcţională II – stenoza mitrală cu dispnee la eforturi moderate şi mari; clasa funcţională III – stenoza mitrală cu dispnee la eforturi obişnuite; clasa funcţională IV – stenoza mitrală cu dispnee în repaus.

Dispneea poate fi provocată în afara efortului de stări emoţionale, febră, infecţii respiratorii, sarcină sau creşterea frecvenţei cardiace (cel mai adesea prin apariţia fibrilaţiei atriale).

Edemul pulmonar acut apare în stenoza mitrală în aceleaşi împrejurări şi se observă mai frecvent în primii ani de evoluţie a bolii, când predomină hipertensiunea pulmonară venoasă; ulterior, prin îngroşarea pereţilor venelor şi capilarelor, edemul pulmonar apare mai rar.

Hemoptiziile se întâlnesc la 10–20% dintre bolnavii cu stenoză mitrală; apar în oricare moment al evoluţiei, dar mai frecvent la începutul evoluţiei bolii. Uneori poate fi prima manifestare, situaţie când diagnosticul diferenţial se face cu tuberculoza pulmonară, bronşiectazia şi neoplasmul pulmonar.

Hemoptiziile se manifestă sub mai multe forme. Wood diferenţiază 5 tipuri de hemoptizii ce pot apărea la un bolnav cu stenoză mitrală: 1) hemoptizii mari, instalate brusc, produse de ruptura venelor bronşice dilatate; se răresc şi dispar odată cu îngroşarea pereţilor venelor după o evoluţie de câţiva ani; 2) sputa striată sanguinolentă asociată cu crizele de dispnee paroxistică nocturnă; 3) sputa spumoasă rozată caracteristică edemului pulmonar acut (produsă de ruptura capilarelor alveolare); 4) infarctul pulmonar, complicaţie tardivă posibilă în stenoza mitrală; 5) sputa striată sanguinolentă ca o complicaţie a bronşitei cronice la bolnavii cu stenoză mitrală.

Emboliile arteriale apar datorită migrării trombilor din AS. Formarea trombilor în AS şi îndeosebi în urechiuşa stângă, este mai frecventă la bolnavii cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială datorită stagnării sângelui în atrii. Formarea trombilor este precedată de o fază în care se produce aglomerarea elementelor figurate sanguine, posibil şi filamente de fibrină. Acest fenomen se poate observa ecografic ca o imagine de fum de ţigară în AS, numit şi contrast spontan. În această fază un tratament anticoagulant adecvat ar putea preveni embolia.

Ca rezultat al unei embolii arteriale, bolnavii cu stenoză mitrală pot dezvolta brusc: 1) tulburări neurologice, produse de embolii în arterele cerebrale; 2) dureri abdominale sau în regiunea lombară, produse de embolia arterelor mezenterice sau renale; 3) sindrom de ischemie periferică acută produsă de embolia în arterele membrelor; 4) mai rar dureri retrosternale şi apariţia unui infarct miocardic, produs de embolie într-o arteră coronară.

Alte simptome. *Tusea* este frecventă şi este exagerată de efort. *Palpitaţiile* reprezintă un simptom obişnuit la bolnavii cu stenoză mitrală şi îndeosebi la cei cu fibrilaţie atrială sau înainte de apariţia acesteia. *Dureri toracice,* în afara

emboliei arterelor coronare, pot apărea frecvent în stenoza mitrală și pot fi de două categorii: a) dureri difuze toracice nelegate de efort, de lungă durată, produse de hipertensiunea pulmonară și b) dureri de tip anginos, întâlnite rar, apar la bolnavii mai în vârstă, la care cauza durerii este o leziune stenozantă coronariană asociată. Dacă stenoza mitrală se asociază cu stenoza aortică valvulară, durerea poate fi explicată și prin hipertrofia ventriculară stângă.

Vocea răgușită (sindromul Ortner) este un simptom rar. Poate fi intermitent, uneori progresiv până la afonie și este produs de paralizia corzii vocale stângi secundară leziunii nervului recurent laringian stâng comprimat între artera pulmonară stângă dilatată și ligamentul aortic.

Examenul fizic. Cel mai adesea boala afectează femeile, care au uneori un facies caracteristic, descris sub numele de „facies mitral". „Faciesul mitral" constă în aspectul vinețiu al pomeților, buzelor și vârful nasului. Dacă s-a instalat hipertensiunea arterială pulmonară și insuficiența ventriculară dreaptă, la inspecție, jugularele apar bine vizibile, turgescente, iar în regiunea precordială se văd pulsații ale VD (parasternal drept sau în epigastru). Tardiv pot apărea și edeme ale membrelor inferioare.

Palparea regiunii precordiale arată ca element principal prezența freamătului diastolic la apex, expresia palpatorie a uruiturii diastolice. Tot la palpare se pot percepe întărirea zgomotului 1 și clacmentul de deschidere al mitralei, iar la stenozele mitrale cu hipertensiune arterială pulmonară se percepe și întărirea zgomotului 2 (închiderea pulmonarei) în spațiul al II-lea parasternal stâng.

Auscultația. Pentru diagnosticul stenozei mitrale auscultația este o etapă ce aduce elemente importante pentru existența leziunii și pentru aprecierea severității.

Îngroșarea pânzei valvulare și sudura comisurilor transformă aparatul valvular într-un complex ce ia forma unui dom care produce două zgomote reciproce la închidere și la deschidere. Astfel, la auscultație zgomotul 1 este întărit și este produs de mișcarea domului spre AS. Barrington și colab. au studiat ecofonocardiografic dinamica domului valvular în raport cu zgomotele și au evidențiat simultaneitatea zgomotului 1 și al clacmentului de închidere al mitralei cu mișcarea domului valvular. Aceste observații ca și ale noastre arată că zgomotul 1 și clacmentul de deschidere al mitralei sunt zgomote perechi sau reciproce (fig. 4). Zgomotele de închidere și deschidere se aud cel mai bine la apex, dar clacmentul de deschidere al mitralei având tonalitate înaltă se poate auzi și la bază, fiind eronat interpretat ca dedublare a zgomotului 2. Deci, la un bolnav cu stenoză mitrală zgomotul 2 nu este dedublat (zgomotul 2 este format din cele 2 componente normale, aortică și pulmonară, iar zgomotul în plus este clacmentul de deschidere al mitralei). Timpul de la componenta aortică a zgomotului 2 la clacmentul de deschidere al mitralei (MD) oferă date orientative privind severitatea stenozei. Un interval pe înregistrarea grafică A_2 – MD de 0,04–0,07 s semnifică stenoză strânsă, iar un interval de 0,08–0,12 s stenoză mitrală medie-largă.

În diastolă, la vârf, după MD se auscultă uruitura diastolică; ea se poate auzi mai bine în poziție de decubit lateral sau după un efort mic. În situațiile când cavitățile cardiace sunt mai dilatate (leziuni valvulare asociate) uruitura se va căuta atent mai posterior și lateral. Uruitura diastolică are întărire în presistolă – suflu presistolic produs de contracția atrială. În faza de constituire

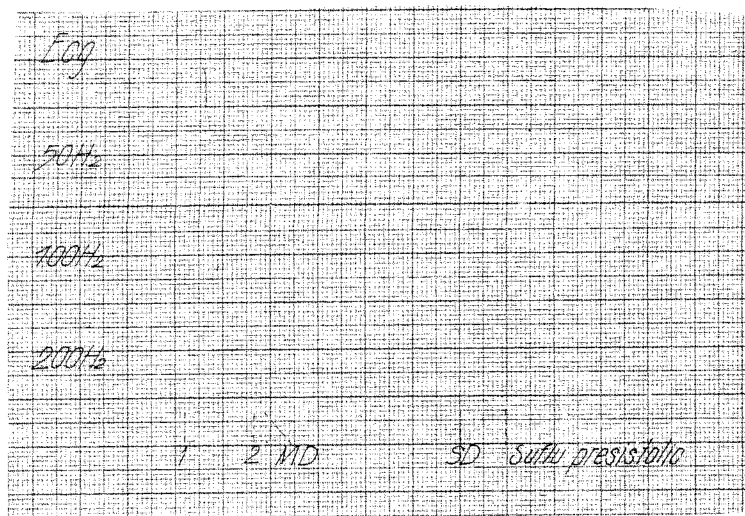


Fig. 4. – Fonocardiograma în stenoza mitrală

Înregistrare la apex pe 3 frecvențe, cu un traseu electrocardiografic (ecg) de referință. Zgomotul 1 (1) este întărit, iar după zgomotul 2 (2), format din 2 componente distincte, se înregistrează zgomotul de deschidere a mitralei (MD) urmat de suflu diastolic, cu întărire presistolică. Indicele Wells $(Q - M_1) - (A_2 - MD) = 0{,}11 - 0{,}06 = +5$.
SD = uruitura diastolică.

a stenozei sau la bolnavii cu stenoză mitrală largă suflul presistolic și zgomotul 1 întărit sunt elementele auscultatorii cele mai importante ale stenozei mitrale.

Dacă hipertensiunea pulmonară este prezentă, în zona pulmonarei auscultă zgomotul 2 întărit și suflu diastolic de insuficiență pulmonară (suflu Graham Steel), iar la baza apendicelui xifoid se percepe suflul de insuficiență tricuspidiană funcțională. Odată cu instalarea insuficienței ventriculare drepte la auscultație se percepe zgomotul de galop protodiastolic.

Când valvele mitrale sunt mult îngroșate, cu depuneri calcare și mobilitate redusă, iar aparatul subvalvular este retractat și conglomerat, tot complexul valvular se transformă într-un tunel în care pierderea de presiune se face treptat, iar motilitatea valvulară este redusă; ca urmare se produc următoarele modificări ale auscultației: diminuarea clacmentului de deschidere al mitralei până la dispariție, diminuarea zgomotului 1 precum și reducerea sau chiar dispariția uruiturii diastolice. În aceste împrejurări, stetacustic, stenoza mitrală este „mută" dar rămân prezente semnele auscultatorii de hipertensiune arterială pulmonară (zgomotul 2 întărit la bază, insuficiența tricuspidiană, eventual insuficiența pulmonară).

În sistolă, în stenoza mitrală se poate ausculta un suflu protosistolic de intensitate mică. Dacă se asociază insuficiența mitrală, suflul sistolic este de un grad mai mare și ocupă toată sistola, este holosistolic.

Stenoza mitrală se poate asocia cu alte leziuni valvulare, asociere ce are două implicații. În primul rând se vor ausculta și semnele leziunii asociate

(valvulopatie aortică sau valvulopatie tricuspidiană) și în al doilea rând prin prezența stenozei mitrale ce scade debitul sistemic, aprecierea stetacustică a importanței celorlalte leziuni se face cu dificultate. Un exemplu este asocierea stenozei mitrale cu insuficiența aortică sau stenoza aortică. Cum semnele auscultatorii ale leziunii aortice depind de mărimea fluxului sanguin care trece prin valvele aortice, dacă debitul este mic prin prezența stenozei mitrale, insuficiența aortică poate apărea ca nesemnificativă, dar după ridicarea barajului mitral (comisurotomie, dilatație cu balon sau protezare) debitul va crește și regurgitarea aortică poate deveni semnificativă.

EXPLORĂRI

Fonocardiograma. Fonocardiograma a fost mult utilizată în stenoza mitrală atât pentru diagnosticul leziunii cât și pentru aprecierea severității leziunii. Astăzi, valoarea acestei tehnici a scăzut datorită ecocardiografiei care oferă date mai complete.

Fonocardiograma înregistrează datele de auscultație și permite analiza acestor date de mai mulți examinatori, constituind în același timp o dovadă obiectivă.

În fig. 4 este redată înregistrarea fonocardiografică în stenoza mitrală medie. Pentru aprecierea severității se folosesc două intervale. Intervalul $Q - M_1$ (de la începutul undei Q (sau R) a complexului QRS până la începutul componentei cea mai mare a zgomotului 1), interval a cărui lungime este în relație cu severitatea stenozei (când este mare, 0,13–0,14 s stenoza este strânsă, iar când este mic 0,08–0,10 s, stenoza este largă). Intervalul $A_2 - MD$ se calculează de la începutul componentei A_2 a zgomotului 2 până la începutul MD (clacmentul de deschidere al mitralei). Când acest interval este mic (0,04–0,07 s) stenoza este strânsă, iar când este mare (0,09–0,12 s) stenoza este largă. Aceste două intervale sunt incluse într-o formulă numită indicele Wells; acesta se calculează prin scăderea celui de al doilea interval din primul interval: $(Q - M_1) - (A_2 - MD)$.

Electrocardiograma. În stenozele mitrale largi electrocardiograma este normală. Primele modificări sunt ale undei P a cărei durată crește (peste 0,12 s) și apare crestată, modificări ce se evidențiază bine în derivațiile DII și V_1 (în derivația V_1 apare componenta negativă amplă). Modificările undei P reflectă dilatația AS, consecință a barajului mitral. Când stenoza este strânsă și apare hipertensiunea pulmonară, electrocardiograma evidențiază devierea axei electrice la dreapta și semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (creșterea undei R în derivația V_1 cu raportul $R/S > 1$); unda R poate deveni dominantă și se însoțește de modificări ale fazei terminale, unda T negativă.

De obicei, este o bună relație între modificările electrocardiografice ce arată hipertrofia ventriculară dreaptă și severitatea stenozei.

Dacă stenoza mitrală se asociază altor leziuni valvulare electrocardiograma poate arăta modificări nespecifice sau va arăta modificările leziunii dominante.

Ritmul poate fi sinusal, dar cel mai adesea apar tulburări de ritm atriale, extrasistole atriale și în special fibrilație atrială. Fibrilația atrială este o tulburare de ritm comună în stenoza mitrală, apariția ei fiind strâns legată de

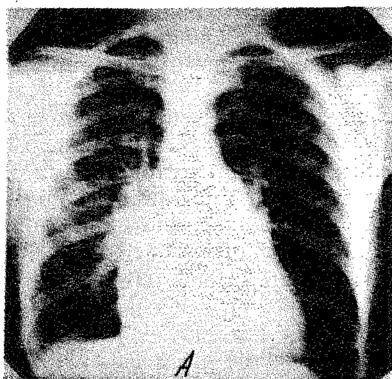
mărimea AS. În fibrilația atrială mărimea undelor de fibrilație (unde „f") mai mari de 0,1 mV în derivația V_1 semnifică AS dilatat.

Examenul radiologic. Examenul radiologic în stenoza mitrală este util atât pentru diagnostic cât și pentru urmărirea evoluției bolii. Aspectul radiologic apare în funcție de severitatea bolii și va arăta mărirea cavității și modificări ale circulației pulmonare. În stenozele mitrale largi examenul radiologic poate fi normal. Prima modificare este dilatația AS și a urechiușei stângi ce produc pe radiografia toracică postero-anterioară bombarea arcului mijlociu stâng în partea inferioară și adesea dublu contur pe marginea deaptă a umbrei cardiace (semn sigur de AS mărit). În poziția lateral sângă esofagul baritat este deplasat posterior de AS mărit. AS se dilată posterior și produce la început amprentă pe conturul esofagului baritat, iar în stadiile mai avansate deviază traiectul esofagului. Amprentarea sau devierea esofagului se produce la mijlocul umbrei mediastinale (fig. 5).

De obicei, nu există o corelație între dimensiunea AS și severitatea stenozei; atriile cele mai mari se întâlnesc mai des în insuficiența mitrală și nu în stenoza mitrală.

Când se dezvoltă hipertensiunea pulmonară, se produce dilatația arterei pulmonare (care se identifică radiografic prin bombarea arcului mijlociu stâng în partea superioară) și mărirea inimii drepte. Inima dreaptă se apreciază prin bombarea și alungirea arcului inferior drept pe radiografia postero-anterioară și prin umplerea spațiului retrosternal, pe radiografie în poziție laterală stângă (fig. 5 *B*).

În stenoza mitrală apar modificări importante ale circulației pulmonare. În fazele inițiale *hipertensiunea pulmonară* este *de tip venos* și se caracterizează radiologic prin hiluri pulmonare mari, spațiul interhilocardiac ocupat,



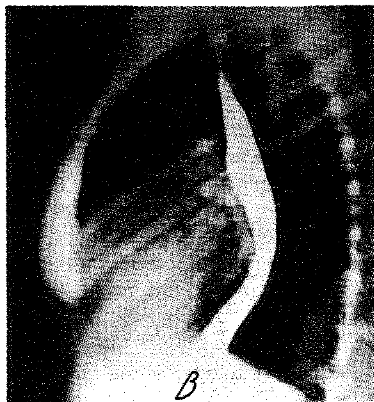


Fig. 5. – Radiografie toracică la un bolnav cu stenoză mitrală.
A. Radiografie postero-anterioară. Umbra mediastinală este ușor mărită. Arcul mijlociu stâng arată dilatația urechiușei stângi și a arterei pulmonare. Arcul inferior drept este bombat și alungit (inima dreaptă mărită).
B. Radiografie lateral stângă. Atriul stâng dilatat împinge esofagul posterior, mărirea ventriculului drept umple spațiul retrosternal.



Fig. 6. – Radiografie toracică postero-anterioară în stenoza mitrală cu hipertensiune pulmonară de tip venos (*A*) şi hipertensiune pulmonară arterială (vezi textul).

prelungiri mari din hil ce merg până spre periferie, în special spre lobii superiori. Edemul interstiţial se manifestă radiologic prin linii orizontale, dense şi scurte, numite linii Kerley B, dacă se văd în unghiul costofrenic, sau în linii Kerley A (mai lungi), dacă merg către hiluri (fig. 6 *A, B*). Liniile Kerley apar mai frecvent (la aproximativ 70% din cazuri) dacă presiunea în AS depăşeşte 20 mmHg.

Uneori se evidenţiază bine scizura dintre lobul superior şi mijlociu drept, şi chiar reacţii pleurale închistate ce ridică probleme importante de diagnostic diferenţial.

Odată cu apariţia *hipertensiunii pulmonare arteriale* se produce o clarificare a câmpurilor pulmonare, prelungirile arteriale din hil se întrerup brusc, spaţiul interhilocardiac devine liber, iar circulaţia periferică este săracă. Trunchiul arterei pulmonare este dilatat şi proeminent în partea superioară a arcului mijlociu stâng.

Alte modificări ale câmpurilor pulmonare apar la stenozele mitrale cu evoluţie lungă şi realizează aspectul caracteristic de hemosideroză pulmonară.

Rareori, se pot observa calcificările valvelor şi ale inelului mitral. Un aspect neobişnuit în stenoza mitrală este calcificarea peretelui AS.

Examenul radiologic este util în evoluţia unei stenoze mitrale pentru aprecierea măririi cavităţilor în timp, pentru urmărirea circulaţiei pulmonare şi pentru evaluarea după intervenţii chirurgicale. De remarcat că aspectul radiologic se modifică puţin după comisurotomie sau valvuloplastie cu balon, iar AS stâng rămâne practic dilatat.

Ecocardiografia şi examenul Doppler. Prima utilizare a ecocardiografiei, istoric vorbind, a fost în diagnosticul stenozei mitrale. Este metoda de referinţă pentru evaluarea stenozei mitrale, este obiectivă şi specifică, iar alte investigaţii, cum ar fi cateterismul cardiac, nu mai sunt necesare.

Cu mici excepţii, unde examenul ecocardiografic nu poate fi efectuat din punct de vedere tehnic, ecocardiograma şi examenul Doppler pot evalua corect toţi bolnavii cu stenoză mitrală. Ecocardiograma şi examenul Doppler precizează existenţa stenozei, gradul stenozei, starea aparatului subvalvular,

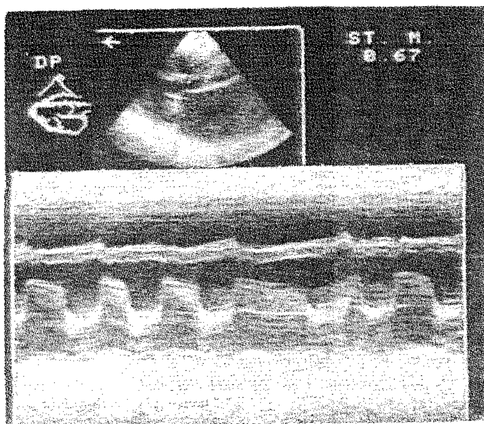


Fig. 7. – Ecocardiograma în stenoza mitrală. *Sus.* Eco bidimensional, jos. Eco în modul M. Se remarcă îngroșarea valvelor, mișcarea paralelă și diminuarea pantei E–F. Stenoza mitrală a fost apreciată ca având suprafața de 0,67 cm².

consecințele anatomice (dilatarea AS, VD, artera pulmonară), consecințele hemodinamice (hipertensiunea pulmonară) și complicațiile (tromboza AS).

Ecocardiograma în modul M în stenoza mitrală arată 3 semne clasice: îngroșarea valvelor, scăderea pantei E–F și mișcarea anterioară a valvei mitrale posterioare în diastolă (valvele au astfel mișcare paralelă). Se poate aprecia calcificarea valvulară, dimensiunea AS, dimensiunea VS și VD și prin studiul valvei pulmonare, dacă ritmul este sinusal, se pot face aprecieri asupra hipertensiunii pulmonare (fig. 7).

Ecocardiograma bidimensională (2D-Eco) arată în plus domul valvei mitrale anterioare, lungimea cordajelor, îngroșarea și calcificarea cordajelor, prezența sau absența trombozei atriale. Uneori, datorită stazei sanguine în AS apare aspectul de „fum de țigară", element ce prezice formarea trombusului și sugerează și apariția emboliilor arteriale. Pentru evidențierea trombozei atriale și mai ales a trombozei urechiușei stângi metoda cea mai bună este ecocardiografia transesofagiană. Această tehnică este deosebit de utilă în evaluarea bolnavilor cu fibrilație atrială și atriul stâng mărit, mai ales la bolnavii la care se are în vedere conversia chimică sau electrică a fibrilației.

Aria stenozei se măsoară în secțiunea transversală parasternală. Măsurătoarea este limitată de faptul că în stenoza mitrală valvele au aspect de pâlnie, iar conturul nu totdeauna este continuu.

La bolnavii cu stenoză mitrală ce sunt evaluați ecografic pentru valvulotomie (sau valvuloplastie), se apreciază 4 elemente: motilitatea valvulară, aparatul subvalvular, îngroșarea valvelor și calcificarea valvulară și se obține un scor (scorul Willkins). Se acordă puncte de la 1 la 4 pentru fiecare din aceste elemente; scorul maxim este de 16 puncte. Se apreciază că până la scorul 8 se pot obține rezultate bune prin valvuloplastie sau valvulotomie.

Examenul Doppler spectral măsoară gradientul maxim și gradientul mediu transvalvular, aria stenozei și presiunea în artera pulmonară. Pentru măsurarea gradientului și a ariei stenozei se folosește secțiunea apicală 4 camere și examenul Doppler cu emisie continuă sau Doppler pulsatil cu repetiție cu frecvență înaltă. Calcularea gradientului se face după ecuația lui Bernoulli simplificată: $G = 4V_2^2$, unde G = gradient și V_2 = velocitatea curgerii sanguine prin stenoză.

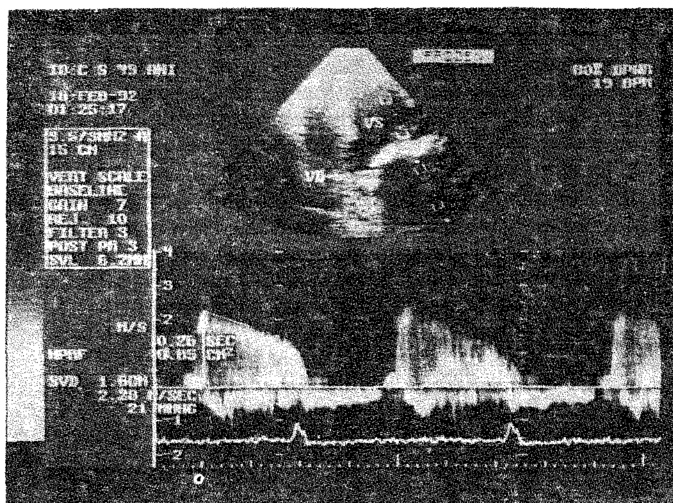


Fig. 8. - Stenoză mitrală. Examen Doppler. Sus: ecocardiografie bidimensională, secțiune apicală 4 camere. Valva mitrală este îngroșată cu calcificări. Eșantionul Doppler pulsatil cu repetiție cu frecvență înaltă este poziționat spre mijlocul cavităților stângi pentru a fi paralel cu fluxul sanguin. Jos: semnalul Doppler - caracteristic pentru stenoza mitrală. Gradientul maxim este de 21 mmHg (4×2.28^2), iar aria este de 0.85 cm^2 (220/260). La cateterism, aria calculată după formula Gorlin a fost 0,83 cm^2. VD = ventricul drept. VS = ventricul stâng.

Pentru calculul ariei valvulare se utilizează formula propusă de Hatle, timpul necesar ca presiunea să ajungă la jumătate din valoarea ei maximă. Dacă timpul este de 220 msec. aria stenozei este de 1 cm^2. Deci se măsoară timpul necesar ca presiunea să scadă la jumătate și se împarte cifra de 220 la valoarea aflată (fig. 8). La bolnavii cu fibrilație atrială se fac mai multe măsurători și se face o medie a acestora.

Limitele acestor determinări apar la bolnavii cu insuficiență aortică severă (unde se subapreciază gradul stenozei), la bolnavii cu insuficiență mitrală asociată (unde se supraapreciază gradul stenozei) și în caz de debit cardiac scăzut, unde se subapreciază gradientul mediu și de vârf.

Hipertensiunea pulmonară se apreciază prin măsurarea presiunii în VD (în lipsa stenozei pulmonare este egală cu presiunea din artera pulmonară). Deoarece peste 80% din bolnavii cu hipertensiune pulmonară au un grad de insuficiență tricuspidiană (chiar dacă nu se aude), prezența acestei regurgitări favorizează măsurarea presiunii în ventriculul drept. Se poziționează un eșantion Doppler continuu (secțiune apicală 4 camere) la nivelul insuficienței tricuspidiene și se poate afla gradientul dintre VD și AD după formula: $G = 4V_2^2$ (unde V_2 = velocitatea jetului insuficienței tricuspidiene). La această valoare calculată se adaugă cifra 10 ce reprezintă presiunea presupusă în AD.

Examenul Doppler color nu este de mare utilitate în stenoza mitrală, dar poate arăta direcția jetului stenozei (pentru a putea alinia eșantionul Doppler

continuu), poate arăta asocierea cu regurgitarea mitrală sau regurgitarea aortică, iar la bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară peste 50 mmHg frecvent evidenţiază insuficienţa pulmonară.

Cateterismul cardiac şi angiografia. Datele oferite de examenul ecocardiografic şi examenul Doppler fac ca explorarea invazivă la bolnavii cu stenoză mitrală să nu fie necesară sau să fie folosită de excepţie.

Prin cateterismul cardiac se măsoară gradientul presional diastolic dintre AS şi VS, aria stenozei, presiunea în artera pulmonară şi rezistenţa pulmonară. Un gradient mai mare de 20 mmHg semnifică o stenoză mitrală severă. Din gradientul diastolic şi debitul cardiac se calculează aria valvulară după formula Gorlin. Aria valvei mitrale $= \frac{F}{37,7\sqrt{\Delta P}}$

unde: F = debitul (fluxul) prin valva mitrală în ml/s;
P = gradientul mediu în mmHg;
37,7 = constantă empirică.

Se poate observa că variaţiile debitului prin valvă (tahicardie, anemie, debit cardiac scăzut sau crescut etc.) modifică mult gradientul presional şi aria valvulară.

Presiunea normală în artera pulmonară este de 25/10 mmHg (presiunea medie este de 18–20 mmHg). În stenoza mitrală presiunea în artera pulmonară creşte în funcţie de severitatea stenozei, atingând uneori valori egale cu presiunea sistemică. La valori superioare de 80 mmHg se apreciază că hipertensiunea pulmonară este severă şi nu mai poate regresa după operaţie.

Rezistenţa pulmonară totală normală este sub 130 dyne/s/cm^{-5}, dar în stenoza mitrală rezistenţa creşte mult peste aceste valori. Aceste măsurători pot fi făcute atât la repaus cât şi la efort sau, după administrarea de oxigen. După oxigen valorile presiunii pulmonare pot diminua când componenta funcţională spastică este încă prezentă. Angiografia prin injectarea substanţei de contrast în artera pulmonară şi urmărirea apariţiei ei în AS şi trecerea apoi în VS nu mai este utilă pentru diagnostic.

Evaluarea prin cateterism cardiac şi angiografie se face astăzi la un număr redus de cazuri cu stenoză mitrală când se are în vedere intervenţia chirurgicală şi aceasta numai în trei împrejurări: dacă bolnavul are dureri precordiale de tip anginos (pentru evaluarea arterelor coronare); dacă stenoza mitrală este asociată unei leziuni aortice şi bolnavul este în vârstă de peste 45 ani; dacă stenoza mitrală este evaluată Eco şi Doppler ca fiind uşoară sau moderată, iar insuficienţa cardiacă este importantă.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul stenozei mitrale se face pe datele examenului fizic, iar datele de explorare noninvazivă confirmă leziunea şi permit aprecieri asupra severităţii leziunii.

Cele mai frecvente afecţiuni cu care se face diagnosticul diferenţial sunt următoarele:

a) **Mixomul atrial stâng.** Această tumoră atrială poate mima stenoza mitrală la examenul clinic, prin prezenţa zgomotului diastolic la vârf, care este

interpretat drept clacmentul de deschidere, iar uneori prin existența unei scurte uruituri diastolice. Pot apărea, de asemenea, embolii arteriale și adesea bolnavii au febră și VSH crescut, sugerând endocardita infecțioasă. Diagnosticul de mixom poate fi evocat de sincopele și dispneea ce apare brusc la schimbarea poziției clinostatice cu ortostatismul, la examenul anatomic al unui embol arterial extras chirurgical, dar diagnosticul este precizat prin examenul ecocardiografic.

b) **Stenoza tricuspidiană.** Stenoza tricuspidiană se poate ausculta uneori și spre apex. La examenul fizic venele jugulare apar turgescente, uruitura diastolică este accentuată în inspir (semnul Rivero-Carvalho), AS este normal, iar circulația pulmonară este săracă (radiologic). Examenul ecocardiografic și Doppler ajută mult la stabilirea corectă a diagnosticului.

Stenoza tricuspidiană izolată este o raritate, dar asocierea stenozei tricuspidiene cu stenoza mitrală este mai frecventă; uneori semnele auscultatorii ale stenozei tricuspidiene sunt estompate de stenoza mitrală. Un examen ecocardiografic complet va evidenția stenoza tricuspidiană în aceste situații.

c) **Defectul septal atrial.** În defectul septal atrial zgomotul 2 este dedublat larg și fix, iar la tricuspidă se aude, când defectul este mare, un suflu diastolic.

Cea de a doua componentă a dedublării zgomotului 2 este interpretată ca fiind clacmentul de deschidere al mitralei, iar suflul diastolic de la tricuspidă este interpretat drept uruitură produsă de stenoza mitrală. În favoarea defectului septal pledează electrocardiograma care arată bloc de ramură drept incomplet și examenul radiologic cu hiluri pulmonare mari, pulsatile (de debit) și în special aprecierea AS care este normal. Examenul ecocardiografic evidențiază valve mitrale normale, VD dilatat, sept cu mișcare paradoxală; defectul se vizualizează în secțiunea 4 camere apicolă sau subxifoidiană.

Semnele stetacustice ale stenozei mitrale, luate separat, pot fi întâlnite și în alte împrejurări, cum ar fi:

– zgomotul 1 întărit în sindromul hiperchinetic;

– zgomotul de deschidere al mitralei în stenoza tricuspidiană, pericardita constrictivă, insuficiența mitrală izolată, mixomul atrial;

– uruitura diastolică: stenoza tricuspidiană, insuficiența aortică (suflul presistolic Austin-Flint), mixomul atrial, cord triatriatum, creșterea debitului prin valvele atrioventriculare (defect septal atrial, regurgitare valvulară importantă);

– suflul diastolic de insuficiență pulmonară: insuficiența aortică.

ISTORIA NATURALĂ. COMPLICAȚII

Istoria naturală a stenozei mitrale documentată prin studii clinice arată progresie în general lentă pe o lungă perioadă de timp, 10–20 ani, perioadă în care unii bolnavi pot rămâne practic asimptomatici, iar alții au o evoluție rapidă.

Un studiu prospectiv a arătat că intervalul mediu de la reumatismul articular acut până la apariția simptomelor a fost de 16,3 ± 5,2 ani. După 20 de ani de la primul episod reumatismal 8% din bolnavi erau asimptomatici, 9% erau în clasa funcțională II NYHA (New York Heart Association), 33% erau în clasa

III NYHA și 50% erau operați sau erau în clasa funcțională IV NYHA. Dacă s-a recomandat intervenția chirurgicală și aceasta a fost refuzată de bolnavi, supraviețuirea sub tratament medical a fost de 44% ± 6% după 5 ani, 32% ± 8% după 10 ani și de 19% ± 9% după 15 ani (Lewis).

Acest aspect se poate explica prin rata variabilă a progresiei ariei stenozei mitrale. *Progresia stenozei* se produce mai rapid la bolnavii cu gradient inițial mai crescut și la cei cu scor ecocardiografic mai mare. Progresia stenozei se poate explica printr-un proces reumatic continuu subclinic sau, mai probabil, datorită modificării anatomice a țesutului valvular produsă de stresul cronic al curgerii turbulente printr-o valvă deformată. Cu cât stenoza este mai strânsă și deformarea valvulară mai importantă, curgerea va fi mai turbulentă ducând la un stres mai mare al țesutului, deci îngroșarea mai mare, calcificare și micșorarea orificiului mitral. Bolnavii cu gradient transmitral >10 mmHg și scor eco >8 au o evoluție mai rapidă, apreciată la peste 0,05 cm^2/an.

În afara progresiei ariei stenozei, deteriorarea clinică poate fi și rezultatul complicațiilor ce pot apărea în evoluția stenozei mitrale. Complicațiile cele mai frecvente sunt fibrilația atrială, emboliile arteriale și endocardita infecțioasă.

Fibrilația atrială este o complicație frecventă, apare la 60–70% din bolnavii cu stenoză mitrală dacă AS este mai mare de 45 mm. Apariția fibrilației atriale poate precipita insuficiența cardiacă și favorizează dezvoltarea pe trombi în AS (riscul trombozei atriale și a emboliilor periferice este de 6–7 ori mai mare). Fibrilația atrială poate fi paroxistică sau cronică.

Emboliile arteriale se produc cel mai adesea în arterele cerebrale (40–60%), dar se pot produce și în alte teritorii cum ar fi arterele membrelor inferioare, arterele renale, mezenterice. Emboliile arteriale sunt favorizate de fibrilația atrială, 80% din bolnavii afectați de embolii sunt în fibrilația atrială. Trombii în atriul stâng sunt mici mase friabile atașate de pereți, dar pot fi și de dimensiuni mari. Mai rar trombii pot fi mobili în cavitatea atrială.

Endocardita infecțioasă este mai frecventă la bolnavii cu insuficiență mitrală, dar poate să apară și la bolnavii cu stenoză mitrală. Profilaxia cu antibiotice se va face în orice împrejurare ce produce bacteriemie.

TRATAMENT

TRATAMENTUL MEDICAL

Bolnavii cu stenoză mitrală asimptomatică în ritm sinusal nu necesită tratament, dar au indicație de profilaxie a endocarditei infecțioase în momentele cu risc crescut.

La bolnavii asimptomatici *restricția de sare* și *diureticele* pot fi utile.

Dacă apare fibrilația atrială se va administra *digoxin* și dacă este necesar pentru reducerea frecvenței un betablocant (atenolol, sotalol, propranolol) sau un antagonist de calciu (diltiazem sau verapamil). Efectul ușor inotrop negativ al acestor droguri este depășit de efectul benefic asupra frecvenței cardiace.

Se va avea în vedere că diltiazemul și verapamilul pot crește digoxinemia, iar un betablocant administrat îndelung poate favoriza dezvoltarea hipertensiunii pulmonare arteriale.

Deoarece bolnavii cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială au risc crescut pentru embolii arteriale, mai ales dacă atriul stâng este mai mare de 45 mm, *tratamentul cu anticoagulante* este util. Riscul de embolii este crescut imediat după apariţia fibrilaţiei atriale, la cei care au mai avut o embolie şi la cei cu trombi în atriul stâng şi imagine de contrast spontan la examenul ecocardiografic. Se pot utiliza şi antiagregante plachetare (aspirină, sulfinpirazonă), dar cu efecte îndoielnice.

Restabilirea ritmului sinusal prin mijloace farmacologice (chinidină, disopiramidă, flecainidă) sau prin şoc electric se va avea în vedere mai ales dacă situaţia clinică s-a înrăutăţit. Pot beneficia de restabilirea ritmului sinusal următoarele categorii de bolnavi: a) când fibrilaţia atrială apare la un bolnav cu stenoză mitrală largă sau moderată şi atriul stâng este mai mic de 50 mm (Eco); b) când fibrilaţia atrială agravează mult fenomenele clinice şi bolnavii nu pot fi operaţi; c) când fibrilaţia persistă după corecţia leziunii; d) când fibrilaţia apare după corecţia leziunii.

În aceste situaţii se va controla atent AS pentru prezenţa trombilor prin ecografie transtoracică sau/şi ecocardiografie transesofagiană şi se va face tratament cu anticoagulante minim 2 săptămâni înainte de conversie şi 3–4 săptămâni după conversie. Se va întrerupe tratamentul cu digoxin cu cel puţin 3 zile înainte sau mai mult, dacă sunt semne de toxicitate digitalică. Menţinerea în ritm sinusal după conversie se poate face cu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, propafenonă etc.

Dacă bolnavii continuă să facă embolii sub tratamentul anticoagulant, se va reconsidera medicamentul anticoagulant folosit, nivelul activităţii protrombinice, drogurile folosite ce scad efectul anticoagulant şi se va adăuga eventual un antiagregant (sulfinpirazona, ticlopidina, dipiridamol).

CORECTAREA LEZIUNII

Corectarea leziunii este indicată la bolnavii din clasa funcţională III sau la cei care au avut embolii. Se va avea în vedere ocupaţia bolnavului şi dacă stenoza mitrală îl împiedică să ducă o viaţă normală. În ce priveşte suprafaţa orificiului mitral nu se recomandă intervenţia la un orificiu de 1,5 cm^2 fără simptome, dar se poate recomanda la 0,8 cm^2 şi clasa funcţională II; se vor lua în calcul tipul şi riscul intervenţiei.

Corectarea leziunii, ridicarea barajului mitral se poate face nonchirurgical prin valvuloplastie cu balon sau chirurgical (comisurotomie pe cord închis, comisurotomie pe cord deschis sau înlocuire valvulară).

Valvuloplastia cu balon a fost introdusă recent în tratamentul stenozei mitrale şi constă în introducerea unui cateter cu un balon până la nivelul valvei mitrale prin vena femurală – vena cavă inferioară – atriul drept – septul interatrial – atriul stâng – valva mitrală. Prin umflarea balonului poziţionat la nivelul valvei mitrale stenozate se dilată orificiul stenozat. Dilatarea se obţine până la 80% din stenozele mitrale care au scor ecocardiografic mai mic de 8. Complicaţiile tehnicii sunt insuficienţa mitrală, defect septal atrial restant puncţionării septului interatrial, embolii periferice printr-un fragment de trombus atrial imobilizat de cateter. Complicaţiile sunt mai frecvente la subiecţii în vârstă cu valve fibroase.

Dilatarea cu balon este o alternativă mai bună la comisurotomia mitrală digitalică, pe cord închis și este o soluție deosebit de bună pentru bolnavii care au contraindicații pentru intervenția chirurgicală, dată de boli respiratorii avansate sau alte afecțiuni.

Tratamentul chirurgical constă în comisurotomie pe cord închis, comisurotomie pe cord deschis sau înlocuire valvulară.

Comisurotomia pe cord închis se face prin toracotomie și introducerea unui deget, de obicei degetul arătător, prin urechiușa stângă până la orificiul mitral; se încearcă ruperea comisurilor sudate sau cu ajutorul unui dilatator transventricular. Tehnica este bună la bolnavii cu scor ecocardiografic sub 8, fără trombi în atriu.

Comisurotomia pe cord deschis se face „la vedere", după oprirea cardiacă și by-pass cardiopulmonar. Se deschide atriul, se curăță de eventualii trombi, se incizează valvele sudate și se fac separări de cordaje fuzionate, se debridează valvele de calciu și se fac eventuale corecții ale insuficienței mitrale.

După dilatarea cu balon sau comisurotomie urmează o perioadă în care bolnavii au o evoluție bună, perioadă ce poate merge până la 10–20 ani. La unii bolnavi acest interval poate fi mai mic, iar la alții mai mare. Prima comisurotomie mitrală s-a făcut la noi în țară în luna decembrie, anul 1959, de o echipă formată din Hortolomei, Ghițescu, Marinescu, Dan Setlacec, la scurt interval după introducerea în străinătate a acestei tehnici chirurgicale.

Reapariția simptomelor la un bolnav cu comisurotomie mitrală sau dilatație cu balon se poate produce în 5 condiții: 1) stenoză reziduală după prima intervenție; 2) restenozare; 3) prezența sau dezvoltarea insuficienței mitrale, fie după operație fie produsă de o endocardită infecțioasă ulterioară; 4) progresia unei valvulopatii aortice apreciată inițial ca nesemnificativă; 5) apariția cardiopatiei ischemice.

O altă metodă de tratament chirurgical este *înlocuirea valvulară*. Aceasta se poate face cu proteze mecanice sau bioproteze și este rezervată cazurilor cu scor eco mai mare de 10 sau cazurilor cu insuficiență mitrală asociată.

Mortalitatea perioperatorie este de 1–2% pentru comisurotomii sau dilatație cu balon și de 2–7% pentru înlocuirea valvulară. Se adaugă și riscul la care este supus ulterior un bolnav cu proteză valvulară: tromboembolism, hemoragie, endocardită infecțioasă. De aceea, astăzi echipele chirurgicale fac eforturi pentru reconstrucția valvei, atât în stenoza mitrală cât și în insuficiența mitrală, ori de câte ori este posibil.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

Definiție. Insuficiența mitrală înseamnă trecerea anormală în sistolă a unei părți din volumul sanguin al ventriculului stâng în atriul stâng datorită afectării integrității aparatului valvular mitral. Este de etiologie multiplă și poate fi acută sau cronică.

TABELUL II

Etiologia insuficienței mitrale
(după R. Hall)

Partea afectată	*Cauza*	*Acută*	*Cronică*
Pânza valvulară	– Reumatismul articular acut	–	+
	– Degenerare mixomatoasă (prolaps)	+	+
	– Congenitală (cleft)	–	+
	– Degenerare	–	+
	– Endocardită infecțioasă	+	±
	– Traumatism	+	–
	– Cardiomiopatie hipertrofică	–	+
Inelul valvular	– Dilatarea cavității ventriculului stâng (de orice cauză)	–	+
	– Calcificare	–	+
	– Distrugere (abces)	+	–
Cordaje	– Endocardita infecțioasă	+	–
	– Rupturi spontane sau în prolaps, infarct	+	–
	– Reumatismul articular acut	+	±
Mușchi papilari	– Disfuncție produsă de ischemie sau infarct	±	+
	– Ruptură	+	–
Proteza valvulară	– Deslipire inel (endocardită infecțioasă)	+	±
	– Perforare, ruptură sau degenerarea valvulelor biologice	±	+
	– Blocarea sistemului de ocluzie în poziție deschisă (tromb, vegetații)	+	–

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Insuficiența mitrală poate fi produsă de un număr mare de cauze ce interesează valvele, inelul valvular, cordajele tendinoase și mușchii papilari. Cauzele mai frecvente care produc insuficiența mitrală sunt redate în tabelul II.

Reumatismul articular acut (RAA) constituie încă în țara noastră o cauză importantă în producerea insuficienței mitrale. Reumatismul interesează pânza valvulară și aparatul subvalvular; valvele devin rigide, se deformează, aparatul subvalvular se scurtează și fuzionează, iar treptat se poate depune calciu. Insuficiența mitrală reumatismală izolată este rară, de obicei se asociază cel mai adesea cu stenoza mitrală sau leziuni valvulare aortice. Insuficiența mitrală poate apărea și în timpul puseului de RAA, în formele severe de cardită reumatismală, prin dilatarea inelului mitral.

În *cardiopatia ischemică*, insuficiența mitrală se produce prin mai multe mecanisme, cum ar fi disfuncția de mușchi papilari, ruptura de mușchi papilari, dilatarea cavității ventriculului stâng și anevrismul ventricular. Insuficiența mitrală din cardiopatia ischemică este frecventă și este apreciată la 30% din bolnavii explorați pentru chirurgie coronariană. *Disfuncția de mușchi papilari* apare în infarctul miocardic în primele zile, mai frecvent când este interesat mușchiul papilar posterior (irigația este asigurată de ramuri din artera descen-

dentă posterioară). Regurgitarea mitrală este de grad mediu sau mic și poate diminua în timp, dacă funcția globală ventriculară nu este mult afectată. Insuficiența mitrală poate fi uneori tranzitorie, ca, de exemplu, în crizele prelungite de angor pectoris sau la efort. Conceptul de disfuncție de mușchi papilari este mai mult un concept clinic; din punct de vedere anatomopatologic se produce o interesare atât a mușchiului papilar dar mai des a peretelui ventricular adiacent.

Ruptura de mușchi papilar produce o formă dramatică de insuficiență mitrală, de obicei mortală. Ruptura apare în primele zile ale infarctului, pot fi afectați ambii mușchi papilari, dar mai frecvent este interesat mușchiul papilar posterior.

Ruptura de cordaj este o cauză importantă de insuficiență mitrală semnificativă (depinde și de numărul de cordaje rupte) și este secundară mai multor cauze. Ruptura de cordaje poate fi idiopatică, traumatică, poate apărea la bolnavii cu prolaps al valvei mitrale dar cel mai frecvent este produsă de endocardita infecțioasă. În funcție de numărul de cardaje rupte se poate realiza o insuficiență mitrală acută sau cronică (progresivă). Un aspect anatomic special este realizat de ruptura unui număr limitat de cordaje de gradul 3, la mijlocul valvei, ce favorizează dilatarea porțiunii neancorate a pânzei valvulare, producând un anevrism valvular, anevrism ce se poate rupe.

Calcificarea inelului mitral apare la persoane în vârstă și produce insuficiență mitrală datorită inelului mitral rigid și calcificării care interesează uneori și baza de implementare a valvelor; inelul mitral rigid nu mai participă în presistolă și sistolă la contracția ventriculară. Calcificarea, mai frecvent întâlnită în insuficiența renală cronică, diabet zaharat, sindromul Marfan, sindromul Hurler, poate coexista cu stenoza aortică calcară și cardiomiopatia hipertrofică.

Prolapsul valvei mitrale este o cauză importantă de insuficiență mitrală, dar datorită particularităților este prezentat într-un capitol separat.

Insuficiența mitrală poate apărea și în *dilatațiile de ventricul stâng de orice etiologie*, în cardiomiopatia restrictivă prin interesarea aparatului subvalvular și inelul valvular, în cardiomiopatia hipertrofică prin tracționarea aparatului subvalvular și valvei mitrale în sistolă către sept. Dintre cauzele congenitale cea mai frecventă este despicătura valvei mitrale anterioare (cleft) asociată cu defectul septal atrial – tip *ostium primum*.

Insuficiența mitrală *la purtătorii de proteze valvulare mitrale* se realizează prin dezlipirea parțială a inelului protezei, cel mai frecvent ca o consecință a endocarditei infecțioase sau prin degenerarea (retractare, calcificare, ruptură) protezelor biologice. Mai rar o vegetație sau un tromb pot fixa sistemul de ocluzie mecanic (discul) în poziție deschisă.

Regurgitația mitrală cronică duce progresiv la dilatarea treptată a AS, care ajunge la dimensiuni foarte mari (cele mai mari atrii se întâlnesc în insuficiența mitrală, deoarece AS primește în sistolă atât volum sanguin crescut, cât și presiune crescută) și la dilatarea și hipertrofia VS.

Din punct de vedere morfologic (și funcțional) Carpentier propune clasificarea insuficienței mitrale în trei tipuri, clasificare ce are în vedere și metodele chirurgicale diferite ce vor fi folosite pentru reconstrucția aparatului valvular mitral. Tipul I se caracterizează prin dilatația inelului, cu o mișcare normală a

cuspelor. Tipul II – valve cu mişcare amplă, cu cordaje elongate sau rupte, prolaps valvular. Tipul III: valvele au mişcare redusă, sunt îngroşate, uneori cu comisuri fuzionate şi aglutinări de cordaje (tabelul III).

TABELUL III

Clasificarea morfologică a insuficienţei mitrale
(după Carpentier)

Tipul I	Valve cu mişcare normală, inel dilatat
Tipul II	Valve cu mişcare amplă, prolaps, ruptură cordaje
Tipul III	Valve cu mişcare redusă, comisuri fuzionate (reumatism în antecedente)

FIZIOPATOLOGIE

În insuficienţa mitrală, din cauza incompetenţei aparatului valvular mitral, o parte din volumul sanguin din VS trece în sistolă retrograd în AS, urmând ca în diastola următoare să revină în VS; la acest volum se adaugă fluxul sanguin ce vine în AS prin venele pulmonare. În timpul sistolei ventriculare presiunea în AS va creşte până la sfârşitul sistolei producând o undă „v“ foarte amplă. Presiunea din AS se reflectă retrograd în venele pulmonare şi ulterior în capilarul pulmonar şi artera pulmonară.

Gradul regurgitării mitrale este limitat de disensibilitatea AS şi a venelor pulmonare şi de impedanţa la ieşire în aortă.

Fiziopatologia insuficienţei mitrale este dominată de 4 factori: 1) mărimea orificiului regurgitant mitral, 2) relaţia dintre presiunea din VS, aortă şi AS, 3) debitul VS şi 4) debutul acut sau treptat.

Aceşti factori explică şi faptul că severitatea insuficienţei mitrale la un anumit pacient poate varia considerabil în timp. De exemplu, dacă postsarcina creşte prin creşterea rezistenţei periferice, golirea VS în aortă se va face cu dificultate şi, în consecinţă, va creşte debitul către AS. Ca rezultat, VS se dilată, relativ frecvent se dilată şi inelul mitral şi, în final, creşte orificiul regurgitant. În aceste condiţii, scăderea rezistenţei periferice este urmată de scăderea gradului regurgitării. Modificări ale presarcinei VS produc de asemenea modificări ale regurgitării mitrale dar mai puţin importante, deoarece prin creşterea presarcinii creşte şi presiunea în AS. Creşterea presiunii în AS va scădea gradientul sistolic între VS şi AS şi deci va limita fluxul regurgitant.

Momentul în sistolă când se produce regurgitarea este pe toată durata sistolei (cu accentuare spre sfârşit), dar fenomenul începe încă în faza de contracţie izovolumică, când valvele aortice sunt încă închise iar presiunea din AS este mică.

În *insuficienţa mitrală acută* se produce rapid creşterea importantă a presiunii în AS (unda „v“ poate ajunge până la 50–60 mmHg, dar în mod obişnuit este de 30–40 mmHg). Presiunea crescută împreună cu fluxul sanguin se transmite retrograd prin venele pulmonare până la nivelul arterelor pulmonare şi a VD. Anatomic, AS nu are timp să se dilate, rămâne mic, arterele pulmonare au intima hipertrofiată, iar VD se dilată.

Dacă înainte de apariția insuficienței mitrale VS este normal, el poate menține la început, în repaus, un debit cardiac adecvat. Dacă VS este deja afectat, de exemplu de un proces ischemic, el nu poate menține debitul cardiac nici în repaus în limite normale. Efectul clinic imediat al creșterii rapide a presiunii în AS este edemul pulmonar acut și insuficiența cardiacă congestivă.

În *insuficiența mitrală cronică*, chiar dacă este importantă, regurgitarea se face într-un AS compliant, dilatat cu pereții subțiri; ca urmare presiunea în atriu este ușor crescută, fiind „absorbită" de cavitatea mare. Drept efect, presiunea în circulația pulmonară este normală sau ușor crescută, fără repercusiuni asupra VD. Anatomic, AS și VS sunt mult dilatate.

Se întâlnesc și forme de insuficiență mitrală cronică cu AS puțin mărit, necompliant, împrejurare în care presiunea în atriu va fi crescută, unda „v" este amplă, cu reflectare retrogradă în venele pulmonare.

La volumul mare de sânge VS se adaptează prin dilatație și hipertrofie, crește volumul telediastolic ca și volumul sistolic. Funcția sistolică a VS apreciată prin fracția de ejecție și fracția de scurtare se mențin în parametrii normali mulți ani chiar când contractilitatea pereților începe să scadă. Acești indicatori nu sunt utili în aprecierea severității regurgitării. Mai util este indexul volumului telesistolic (volumul telesistolic/suprafața corporală) sau aprecierea acestor indici după efort.

TABLOU CLINIC

INSUFICIENȚA MITRALĂ CRONICĂ

În insuficiența mitrală cronică semnele fizice preced cu mulți ani simptomele. **Simptomele** apar treptat, după mulți ani de la infecția reumatismală, în cazul insuficienței mitrale reumatismale. Primul simptom ce alarmează bolnavul este *dispneea la efort* și *astenia* cu evoluție progresivă. Dispneea se poate însoți de tuse și transpirații, iar în formele severe, la eforturi, poate apărea edemul pulmonar acut. Treptat, dacă regurgitarea devine importantă, apare *dispneea paroxistică nocturnă* și *ortopneea*. Ca răspuns la creșterea cronică a presiunii în capilarul pulmonar și în artera pulmonară, VD devine insuficient și, drept rezultat, apare insuficiența cardiacă congestivă și deci edemele periferice. Rar, bolnavii au angină pectorală (datorită debitului cardiac mic) și episoade de embolii periferice, când este prezentă fibrilația atrială (emboliile periferice sunt mult mai rare față de stenoza mitrală).

Examenul fizic. De multe ori insuficiența mitrală cronică este descoperită la examenul fizic efectuat cu diferite ocazii. Pulsul și tensiunea arterială sunt de obicei normale. La palpare șocul apexian este deplasat la stânga și în jos, uneori se percepe un dublu impuls la apex (produs de zgomotul 3) și freamăt sistolic. La auscultație zgomotul 1 este diminuat, iar zgomotul 3 este constant prezent. În sistolă se aude un suflu holosistolic cu maximum de intensitate la apex și iradiere în axilă. La bolnavii cu insuficiență mitrală prin interesarea predominantă a valvei mitrale posterioare (rupturi de cordaje, prolaps, disfuncție de pilier posterior) suflul iradiază mai ales median și spre bază și se aseamănă

cu suflul produs de stenoza aortică. Iradierea la bază se produce deoarece jetul regurgitant lovește peretele septal atrial și prin acesta peretele posterior aortic.

În insuficiențele mitrale severe se aude și uruitura diastolică (în special în protodiastolă) produsă de debitul crescut prin orificiul mitral în diastolă.

Etiologia insuficienței mitrale poate în unele situații să fie sugerată de auscultație. În insuficiențele mitrale funcționale suflul este proto-mezosistolic, prezența unui clic telesistolic sugerează prolapsul valvular, suflul mai aspru ce nu ocupă toată sistola sugerează insuficiența mitrală nereumatismală, iar suflurile muzicale sugerează ruptura de cordaje.

INSUFICIENȚA MITRALĂ ACUTĂ

Insuficiența mitrală acută realizează o creștere bruscă de presiune în AS și circulația pulmonară, ducând rapid la edem pulmonar acut. În general este produsă de ruptura cordajelor tendinoase, ruptura parțială sau totală a mușchilor papilari și de endocardita infecțioasă ce distruge atât pânza valvulară cât și cordajele. Ruptura de cordaje tendinoase apare de obicei asociată cu prolapsul valvular, cardita reumatismală, endocardita infecțioasă sau cu un traumatism toracic, iar ruptura (parțială sau totală) de pilier este cel mai adesea de cauză ischemică și se întâlnește în evoluția complicată a unui infarct miocardic acut.

Bolnavul cu insuficiență mitrală acută *este intens dispneic*, ortopneic, cu dispnee paroxistică nocturnă și adesea poate preciza debutul brusc al simptomelor. *Tusea este frecventă*, uneori cu expectorație ușor spumoasă și striuri sanguinolente. La **examenul fizic** bolnavul este polipneic, preferă poziția în șezut, este anxios. Frecvența cardiacă este crescută, iar tensiunea arterială este scăzută, venele jugulare devin rapid turgescente. Dacă etiologia este ruptura de mușchi papilar sunt prezente și semnele infarctului miocardic.

La auscultație se percepe zgomot de galop protodiastolic sau de sumație și suflu sistolic aspru, cu accentuare către zgomotul 2, având un caracter de suflu crescendo descrescendo. De obicei nu există o relație între intensitatea suflului și severitatea leziunii. Dacă este interesat mușchiul papilar posterior (cum se întâmplă cel mai frecvent) suflul poate iradia la bază, situație în care se poate pune eronat diagnosticul de stenoză aortică.

Examinarea plămânului arată raluri la ambele baze.

Diagnosticul diferențial al insuficienței mitrale acute la un bolnav cu infarct miocardic se face cu ruptura de sept ventricular care produce de asemenea deteriorare hemodinamică și clinică și apariția unui suflu sistolic parasternal stâng în spațiul IV intercostal. Clinic, diagnosticul este dificil, dar se poate face prin ecocardiografie, care arată valvă mitrală balantă și uneori ruptura septului, și prin examenul Doppler color care evidențiază locul pe unde trece fluxul din VS în VD, chiar dacă nu totdeauna se vede ruptura septului.

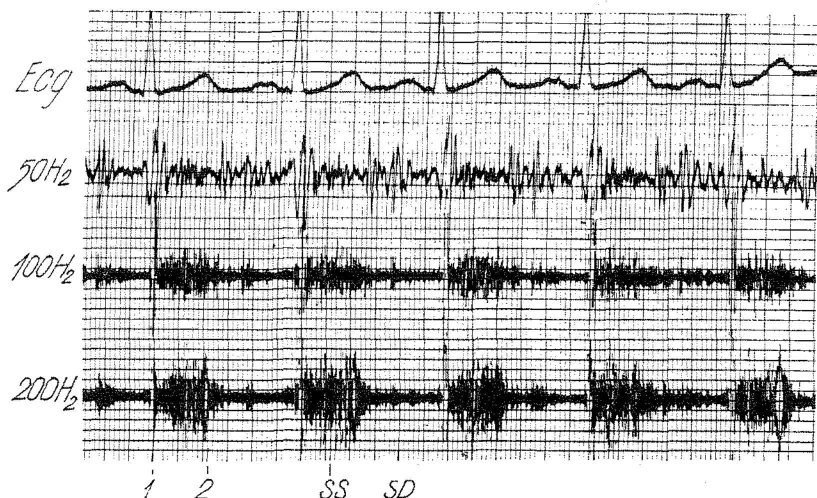


Fig. 9. – Fonocardiogramă în maladia mitrală. Electrocardiograma (ECG); unda P este crestată, cu durata de 0,13 s. Zgomotul 1 (1) este întărit, iar zgomotul 2 (2) este parțial acoperit de suflu. În sistolă se înregistrează un suflu sistolic (S.S.) ce ocupă toată sistola cu întărire spre zgomotul 2 (regurgitare mitrală importantă). Diastola este ocupată parțial de un suflu înregistrat mai clar în banda de frecvență de 100 Hz.

EXPLORĂRI

Fonocardiograma în insuficiența mitrală izolată înregistrează la apex datele menționate la auscultație. Toată sistola este ocupată de un suflu care depășește zgomotul 2, iar în formele severe are chiar o întărire în telesistolă și suflul apare cu aspect crescendo (fig. 9). Dacă zgomotul 1 este întărit, ca în fig. 12, cel mai probabil insuficiența mitrală se asociază cu stenoza mitrală organică. Zgomotul 1 întărit se poate înregistra și la bolnavii cu prolaps valvular mitral.

Apexocardiograma în insuficiența mitrală va înregistra unda F amplă, iar când funcția VS este modificată va crește în amplitudine și unda A.

Electrocardiograma arată ritm sinusal sau fibrilație arterială; când ritmul este sinusal, morfologia și durata undei P sugerează dilatația AS. Hipertrofia VS este prezentă după o evoluție mai lungă. La formele moderate aspectul electrocardiografic poate fi normal. În insuficiența mitrală acută electrocardiograma este normală, în afara insuficienței mitrale ischemice, unde apar semnele infarctului miocardic.

Examenul radiologic arată un cord de dimensiuni crescute în formele moderate și severe de insuficiență mitrală, cu AS și VS mărite. AS are dimensiuni mai mari ca în stenoza mitrală și se vizualizează pe radiografia toracică postero-anterioară și lateral stâng. VS mărit se vizualizează pe radiografia postero-anterioară (arcul inferior stâng bombat și alungit) și pe radiografia oblic anterior stâng bombat și alungit) și pe radiografia oblic anterior stângă (arcul VS atinge și depășește coloana vertebrală) (fig. 10 *A*, *B*).

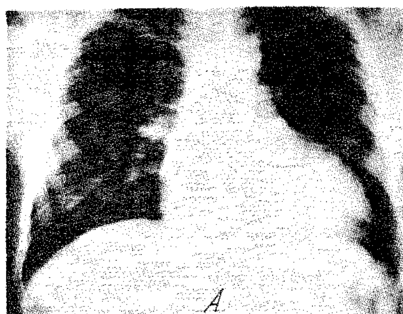




Fig. 10. – Radiografie cardiotoracică postero-anterioară (*A*) și oblic anterior stâng (*B*) la un bolnav cu insuficiență mitrală și insuficiență aortică. Arcul inferior stâng este bombat și alungit în *A* și depășește mult coloana vertebrală în *B*, semn de ventricul stâng dilatat.

Circulația pulmonară este încărcată de tip venos, dar nu este niciodată așa de evidentă ca în stenoza mitrală.

În insuficiența mitrală acută cordul este de dimensiuni normale sau ușor crescute, dar circulația pulmonară are încărcare importantă de tip venos: hiluri mari bilaterale cu spațiul interhilocardiac dispărut, prelungiri mari ce pleacă din hil și aspect de edem pulmonar.

Ecocardiografia și examenul Doppler aduc cele mai importante date privind diagnosticul insuficienței mitrale, severitatea leziunii, date privind etiologia, precum și aprecieri privind funcția ventriculului stâng.

M-Eco arată mărirea AS, a VS și îngroșarea valvelor în forma reumatismală, iar uneori poate sugera ruptura valvulară prin aspectul franjurat al valvei. *Ecocardiografia bidimensională* în afara cavităților mari (AS și VS) evidențiază elemente importante privind etiologia insuficienței mitrale, cum ar fi: calcificarea inelului mitral, dilatarea inelului, vegetații valvulare, ruptura de cordaje, ruptura de pilier. Cele mai bune secțiuni sunt secțiunea longitudinală parasternală și secțiunea apicală 4 camere (fig. 11). Aprecierea contracției pereților VS și a fracției de ejecție prin ecocardiografie bidimensională sunt elemente importante în decizia de tratament medical sau chirurgical. Astfel, fracția de ejecție peste 70% și indexul volumului telesistolic mai mic de 50 ml/m^2 arată un prognostic bun, iar când fracția de ejecție este sub 50% și indexul volumului telesistolic este mai mare de 75 ml/m^2 prognosticul este rezervat. În insuficiența mitrală acută VS este de dimensiuni normale (fig. 12), iar AS poate fi mărit, mai ales dacă a preexistat o insuficiență mitrală ușoară care s-a acutizat. Valvele mitrale au mișcări ample, pătrund în AS. În sistolă se pot evidenția cordajele rupte sau dezlipirea unei proteze mitrale.

Examenul Doppler spectral și color cuantifică leziunea. Explorarea Doppler spectral se face cu Dopplerul de tip continuu în secțiunea apicală 4 camere. Deoarece gradientul între VS și AS în sistolă este mare, se va obține o velocitate de 5 m/s sau chiar mai mare (fig. 13). Velocitatea crescută constituie un element de diferențiere față de stenoza aortică unde foarte rar găsim velocități mai mari de 4,5 m/s.

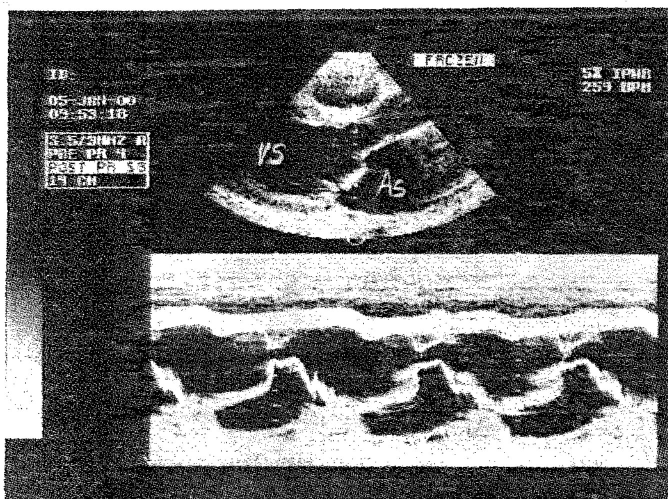


Fig. 11. – Insuficiența mitrală prin ruptură de cordaje. Ecocardiografie în sus, ecocardiograma bidimensională (imagine în sistolă). Valva mitrală anterioară pătrunde în sistolă în atriul stâng (AS); valva este ușor îngroșată. AS și ventriculul stâng (VS) sunt dilatate. Jos, M-Eco – valva mitrală anterioară cu mișcări dezordonate în diastolă.



Fig. 12. – Ecocardiograma bidimensională la un bolnav în vârstă de 60 ani, cu insuficiență mitrală acută.
Valva mitrală cu vegetații (săgeata) pătrunde în atriul stâng (LA) în sistolă (cordaje rupte). Ventriculul stâng (LV) de dimensiuni normale. LA dilatat (58 mm). Se remarcă și calcificarea inelului aortic (cu pătrunderea calcificării în 1/3 proximală a valvei mitrale anterioare) și inelului mitral posterior.

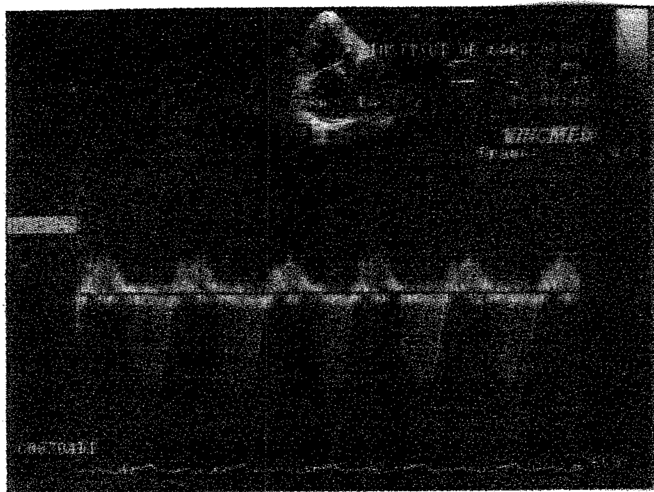


Fig. 13. – Examen Doppler continuu la un bolnav cu stenoză şi insuficienţă mitrală.
Sus, ecocardiogramă bidimensională secţiune apicală 4 camere.
Jos, semnalul Doppler. În sistolă anvelopa ocupă toată sistola, cu velocitate maximă de 5,08 m/s. În diastolă semnalul Doppler evidenţiază existenţa şi a stenozei mitrale.
RA = atriul drept, LA = atriul stâng.

Examenul Doppler color evidenţiază extinderea fluxului retrograd în AS. Dacă se compară aria fluxului regurgitant cu aria AS se pot face aprecieri asupra severităţii leziunii. Dacă aria jetului de regurgitare/aria atriului stâng este <20 = insuficienţa mitrală este uşoară, între 0,20–0,40 = insuficienţă moderată, iar >0,40 = insuficienţă severă. Aceste aprecieri se pot face dacă fluxul este central, dar în multe forme fluxul este excentric deviat spre un perete datorită fenomenului Coandă. În această situaţie se măsoară grosimea jetului imediat lângă valve şi intensitatea semnalului Doppler. Măsurarea velocităţii proximale dinainte de orificiul regurgitant, tehnică cunoscută sub numele de PISA *(proximal isovelocity surface area)* ar aprecia mai exact volumul regurgitant. În insuficienţele mitrale produse de dezlipirea unei proteze, examenul Doppler color arată locul şi severitatea dezinserţiei. Ecocardiografia transesofagiană este mai precisă pentru măsurarea ariei şi grosimii jetului regurgitant şi poate aprecia fluxul retrograd în venele pulmonare (criteriu util în aprecierea severităţii).

Angiografia nucleară poate fi utilă în aprecierea funcţiei VS şi uneori a severităţii regurgitării prin compararea debitului sistolic al VS şi VD.

În tabelul IV este redată sinteza explorărilor neinvazive în forma acută şi în forma cronică a insuficienţei mitrale.

Cateterismul cardiac arată presiunea în AS crescută, iar pe curba de presiune unda „v“ este amplă. În formele moderate şi severe presiunea în artera pulmonară şi VD este crescută. La angiografie VS este dilatat, iar fracţia de ejecţie normală sau crescută. O parte dn substanţa de contrast injectată în VS

TABELUL IV

Evăluarea neinvazivă a insuficienței mitrale acute și cronice
(după Bloomfild și colab.)

Insuficiența mitrală acută	*Insuficiența mitrală cronică*
Electrocardiograma	
Normală Modificată în caz de ischemie	Hipertrofie AS și VS Fibrilație atrială (adesea)
Fonocardiograma	
Zgomotul 3 constant Suflul sistolic se termină înainte de zgomotul 2	Zgomotul 3 prezent în formele moderate și severe. Suflul apexian este holosistolic
Radiologie	
Volum cardiac normal Congestie pulmonară și edem interstițial	Cardiomiomegalie Atriul stâng dilatat Ventriculul stâng dilatat Calcificări inel (eventual)
M. Eco	
Atriul stâng normal Ventricul stâng normal cu contracții ample Ruptură de cordaje Vegetații	Atriul stâng dilatat Ventricul stâng dilatat Contracții ventriculare ample Valve îngroșate Prolaps mitral
Eco bidimensional	
În plus față de M. Eco poate defini mai clar etiologia, mărirea cavităților și apreciază funcția ventriculului stâng	
Eco Doppler	
Evidențiază jetul, direcția jetului, cuantifică gradul regurgitării	
Angiografia nucleară	
Performanța ventriculului stâng	

trece retrograd în AS și după intensitatea opacifierii atriului se apreciază severitatea regurgitării în 4 grade (gradul 1+ până la 4+). Se poate măsura volumul regurgitant prin calcularea debitelor prin valva mitrală și valva aortică. În mod normal debitul sanguin este același prin toate valvele. În insuficiența mitrală debitul prin valva mitrală va fi crescut datorită volumului ce se întoarce din VS în AS la fiecare sistolă. Pentru aflarea volumului sanguin regurgitant se scade debitul sistolic aortic din debitul sistolic mitral. Acest volum mai este denumit și fracție de regurgitare.

La un bolnav cu insuficiență mitrală cateterismul cardiac și angiografia nu aduc elemente în plus față de investigațiile neinvazive. Aceste explorări sunt utile, însă, împreună cu coronarografia, la bolnavii în vârstă de peste 50–60 ani, pentru aprecierea eventualelor leziuni ale arterelor coronariene.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pentru început este necesară **diferențierea între** diferitele **forme etiologice.** Dacă insuficiența mitrală este reumatismală, diagnosticul diferențial se face cu maladia mitrală. Maladia mitrală are un spectru foarte larg, de la stenoza mitrală pură cu suflu sistolic până la insuficiența mitrală pură cu uruitură diastolică de debit. Prezența zgomotului 3 și zgomotul 1 șters sau înglobat în suflu sunt în favoarea insuficienței mitrale ca leziune dominantă.

Insuficiența mitrală se va diferenția de alte situații care pot produce suflu sistolic, cum ar fi insuficiența tricuspidiană, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică și defectul septal ventricular.

Insuficiența tricuspidiană poate fi organică sau, cel mai adesea, funcțională, iar suflul sistolic nu este așa intens, se aude mai bine la baza apendicelui xifoid și se accentuează în inspir.

În **stenoza aortică** suflul are caracteristicile unui suflu de ejecție și poate pune probleme de diagnostic cu insuficiențele mitrale nereumatismale când suflul nu ocupă toată sistola și are iradiere la bază; pulsul carotidian și ecocardiograma diferențiază ușor cele două afecțiuni. Mai dificilă este situația când cele două afecțiuni, stenoza aortică și insuficiența mitrală, coexistă. În aceste împrejurări examenul Doppler este util pentru evaluarea severității fiecărei leziuni în parte.

Cardiomiopatia hipertrofică poate produce insuficiență mitrală când apare obstacolul subvalvular; în această formă diagnosticul poate fi sugerat de accentuarea suflului în ortostatism, de pulsul carotidian caracteristic (de tip I cu platou mezosistolic), de electrocardiograma care arată hipertrofie ventriculară stângă cu unde T negative ample și/sau prezența de unde Q.

Defectul septal ventricular mediu și mic produce suflu intens ce poate, teoretic, pune probleme de diagnostic cu insuficiența mitrală. Suflul este cu maximum de intensitate mediosternal, pacientul este de obicei un copil, suflul nu se însoțește de celelalte semne fizice ale insuficienței mitrale (dilatare importantă de VS și AS). În aceste forme diagnosticul de precizie se face ecocardiografic.

O problemă aparte o reprezintă diferențierea dintre insuficiența mitrală și **ruptura de sept interventricular** la un bolnav cu infarct miocardic acut. Ambele situații pot apărea brusc și agrava starea bolnavului. Clinic, diagnosticul dintre cele două situații nu este ușor. Suflul de obicei nu este intens, deoarece VS are funcția sistolică deprimată, iar iradierea suflului de insuficiență mitrală spre bază poate face diagnosticul și mai dificil. Ecocardiografia și examenul Doppler, cu toate că tehnic nu totdeauna este ușor de efectuat, pot aduce elemente de deosebire. În situațiile neelucidate se poate apela la ecocardiografia transesofagiană care vizualizează foarte bine valva mitrală și septul interventricular.

ISTORIA NATURALĂ. COMPLICAȚII

Complicațiile cele mai importante ale insuficienței mitrale sunt: *endocardita infecțioasă*, ce trebuie suspectată ori de câte ori evoluția bolnavului se deteriorează neașteptat; *edemul pulmonar acut*, care poate fi precipitat de efortul exagerat, fibrilația atrială cu ritm rapid, anemie, hipertiroidie, febră și alți factori; *emboliile sistemice* sunt mai rare ca în stenoza mitrală; *fibrilația atrială* este o complicație relativ frecventă, dar mai greu de convertit la ritmul sinusal. Istoria naturală a insuficienței mitrale depinde de etiologie și de faptul dacă insuficiența mitrală este cronică sau acută.

Insuficiența mitrală ușoară sau moderată poate rămâne asimptomatică ani de zile și bolnavii pot desfășura o viață normală. În aceste forme AS se dilată treptat și funcționează ca o cameră de capacitanță pentru fluxul regurgitat, iar presiunea în venele pulmonare nu crește sau crește numai puțin. Apariția fibrilației atriale, ca și în stenoza mitrală, deteriorează starea clinică. Endocardita infecțioasă poate produce rupturi de cordaje și remanieri valvulare, agravând la un moment dat evoluția.

Bolnavii cu insuficiență mitrală severă au evoluție rapidă spre *deteriorarea funcției VS*. Munoz și colab. găsesc rata de supraviețuire de 45% la 5 ani la bolnavii cu insuficiență mitrală severă tratați medical, față de insuficiența mitrală într-un grup de bolnavi neselectați care au rata de supraviețuire de 80% la 5 ani și 60% la 10 ani.

La bolnavii cu insuficiență mitrală și cardiopatie ischemică sau insuficiență mitrală asociată cu alte afecțiuni valvulare sau nevalvulare, la evoluția bolii se adaugă și factorii de prognostic ai asocierilor respective.

TRATAMENT

TRATAMENTUL MEDICAL

Insuficiența mitrală cronică ușoară și moderată nu necesită tratament medical, în afara măsurilor igieno-dietetice privind reducerea aportului de sare și evitarea eforturilor fizice deosebite.

Profilaxia endocarditei infecțioase se va face la orice formă de insuficiență mitrală produsă prin mecanism valvular.

Dacă apare fibrilația atrială se va administra un tonicardiac pentru controlul frecvenței ventriculare și dacă este necesar se va asocia diltiazem, verapamil sau doze mici de betablocante. *Restabilirea ritmului sinusal* – se va avea în vedere dacă AS este mai mic de 50 mm și nu are trombi. În formele simptomatice se vor utiliza *tonicardiace și diuretice* (vezi cap. Insuficiența cardiacă).

Tratamentul cu vasodilatatoare este util la bolnavii cu insuficiență mitrală, acesta realizând un important beneficiu clinic și hemodinamic. Vasodilatatoarele reduc rezistența periferică și scad postsarcina ventriculară, astfel încât VS trimite mai mult flux sanguin în aortă, diminuând fluxul sanguin retrograd în AS. Vasodilatatoarele, reducând rezistența periferică, reduc și dimensiunea VS și, indirect, pot reduce și dimensiunea orificiului regurgitant. Utilizarea vasodi-

latatoarelor la bolnavii cu insuficiență mitrală îmbunătățesc mult simptomatologia și prognosticul. Se folosesc ca vasodilatatoare hipopresolul 50–70 mg/zi (produce hipotensiune și tahicardie) sau, cu rezultate mai bune, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (captopril, enalapril, lisinopril, perindopril etc.). Tratamentul se începe cu doze mici, fracționate, de preferință în spital; de exemplu, pentru captopril se va iniția tratamentul cu 7,5 mg/zi, crescându-se progresiv până la 50–75 mg pe zi; o doză de 50 mg pe zi este, de obicei, suficientă. Se vor urmări efectele la dispnee, toleranța la efort, tensiunea arterială și funcția renală.

În insuficiența mitrală acută tratamentul medical constă în agenți inotropi pozitivi și vasodilatatoare (dacă pot fi tolerate), în funcție de tensiunea arterială. Tratamentul chirurgical se va face cât mai rapid, iar la unele cazuri tratamentul chirurgical se va face de urgență.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicația pentru tratamentul chirurgical se face la bolnavii cu insuficiență mitrală importantă, simptomatică, în clasa funcțională III (dispnee la eforturi mici). Dacă bolnavii sunt asimptomatici sau sunt în clasa funcțională II vor fi urmăriți la 6 luni sau ori de câte ori apar fenomene clinice noi. Se va urmări, în afara datelor clinice, prin ecografie, fracția de ejecție ce nu trebuie să scadă sub 50%, iar volumul telesistolic să nu fie mai mare de 50 ml/m^2.

În unele centre se operează și bolnavii în clasa funcțională II, ținând seama de progresele realizate în tehnicile chirurgicale de reconstrucție valvulară și în tehnicile de anestezie și îngrijire postoperatorie.

Indicație pentru tratament chirurgical au și bolnavii cu insuficiență mitrală apreciată la un moment dat ca fiind moderată, dar care se agravează rapid.

La bolnavii cu insuficiență mitrală și endocardită infecțioasă, stabili hemodinamic, se va termina cura de antibiotice, după care se va efectua operația. Dacă starea hemodinamică se agravează și nu poate fi controlată medicamentos, se recomandă intervenția în plină endocardită, urmând a se continua tratamentul infecției după operație.

Insuficiența mitrală severă apărută la un bolnav cu infarct miocardiac acut, dacă este posibil, se va temporiza 4–6 săptămâni, pentru a fi operată când riscul este ceva mai mic.

Tratamentul chirurgical constă în *înlocuire valvulară cu proteză metalică sau biologică* și intervenții de reconstrucție și reparare (plastie) valvulară. În prezent se recomandă mai ales intervențiile de reconstrucție și plastie valvulară din două considerente. Primul este faptul că nu există încă o proteză ideală, iar bolnavii sunt supuși după protezare la câteva riscuri majore: endocardita infecțioasă, tromboza protezei, dezlipirea protezei. În al doilea rând, mortalitatea operatorie este de 2,5 ori mai mare la bolnavii protezați datorită rezecției aparatului subvalvular mitral, ce duce la pierderea continuității inel–cordaje–mușchi papilari.

Intervențiile de reconstrucție constau în anuloplastie cu inel rigid (Carpentier) sau inel flexibil (Duran) sau plastie valvulară și a cordajelor (secțiune, elongare, scurtare). Aceste tipuri de intervenție sunt potrivite pentru insuficiențele mitrale cu valve necalcificate, mobile, rupturi de cordaje, perforări valvulare.

Mortalitatea operatorie este între 2–7% la bolnavii în clasa funcţională II şi III şi mai mare la bolnavii în clasa funcţională IV. Bolnavii cu insuficienţă mitrală de origine ischemică au mortalitate operatorie până la 25%.

PROLAPSUL VALVEI MITRALE

Definiţie. Prolapsul valvei mitrale este un sindrom realizat de pătrunderea valvei mitrale (o parte dintr-o valvă, toată valva sau ambele valve) în AS în sistolă. Pătrunderea este datorată pânzei valvulare în exces sau/şi slăbirea aparatului de susţinere subvalvular. Se poate însoţi de insuficienţă mitrală.

Afecţiunea este cunoscută şi sub alte denumiri, dar mai puţin folosite astăzi: sindrom Barlow (după numele autorului care a descris boala); sindromul clic-suflu telesistolic; sindromul valvei mitrale balonate; valva mitrală în paraşută; sindromul clic telesistolic etc.

Este o afecţiune frecventă dar prevalenţa exactă nu este cunoscută. În studiul de la Framingham pe un eşantion de 4 867 subiecţi prevalenţa a fost de 5%, iar în alte studii prevalenţa este între 0,4–4%.

La noi în ţară nu avem un studiu populaţional ci numai date provenite din cercetarea clinică şi ecocardiografică. Astfel, pe un lot de 15 714 subiecţi examinaţi ecocardiografic am găsit un număr de 456 cazuri cu prolaps valvular mitral ce reprezintă 2,93%. Este posibil ca în populaţia generală procentul să fie mult mai mic.

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Prolapsul valvei mitrale (PVM) a creat multe controverse privind diagnosticul, semnificaţia şi tratamentul. Acest fenomen a fost posibil datorită faptului că din punct de vedere anatomic anomalia valvei mitrale variază de la forme uşoare până la forme severe, iar simptomatologia de multe ori nu are relaţie cu severitatea bolii.

Etiologia PVM poate fi *primară*, unde leziunea principală este degenerarea mixomatoasă ce afectează valvele, inelul şi cordajele în grade variabile şi *secundară*, întâlnită în numeroase afecţiuni: defectul septal atrial, cardiopatia ischemică, cardiomiopatia ischemică, miocardite, boli de colagen, anomalia Ebstein, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, rinichi polichistic etc.

În PVM primar degenerarea mixomatoasă constă într-o pierdere şi rupere a arhitecturii normale, a ţesutului de colagen – fără modificări inflamatorii. Stratul mixomatos normal de pe faţa atrială a valvulelor (format din acid mucopolizaharidic) creşte în dimensiune şi grosime şi poate invada şi distruge stratul fibros de susţinere valvulară. Procesul interesează ambele foiţe valvulare, inelul valvular şi cordajele. Valvele devin mai voluminoase, cu grosimea crescută, inelul valvular se dilată şi nu mai participă la contracţia sistolică, iar cordajele se alungesc şi îşi pierd rezistenţa.

Valvele au aspect gelatinos, cu pânza valvulară în exces, iar cordajele sunt elongate şi se pot rupe. Modificările histologice ale valvelor şi cordajelor valvulare sunt progresive. La microscopul electronic valvele au suprafaţa plicatu-

rată și zone cu lipsa endoteliului. Această suprafață anormală poate predispune la complicații tromboembolice și la endocardită infecțioasă.

Modificări asemănătoare pot apărea la nivelul valvelor tricuspide și aortice, dar de importanță mai mică. Au fost descrise modificări minore și în miocardul ventricular.

Proliferarea mixomatoasă a valvei mitrale este moștenită și se transmite autosomal dominant.

Cu toate că prolapsul valvei mitrale produs prin degenerarea idiopatică apare frecvent în asociere cu unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv (sindrom Marfan, sindrom Ehler-Danlos, pseudoxantoma elasticum) o incidență crescută a *PVM* se întâlnește și *la bolnavii cu anomalii congenitale toracice sau cu* habitus astenic.

În PVM secundar valvele au aspect normal, dar inelul mitral și aparatul subvalvular este modificat în cadrul afecțiunii respective (cardiopatie ischemică etc.).

FIZIOPATOLOGIE

În sistolă valvele mitrale pătrund în AS, cel mai frecvent valva mitrală posterioară și produc tracțiuni asupra sistemului de susținere, cordaje și mușchi papilari. Tracțiunea mușchilor papilari se poate însoți de modificări de contractilitate ale peretelui ventricular respectiv.

Dacă în timpul sistolei valvelor nu se pot coopta apare insuficiența mitrală, fluxul sanguin trecând din VS în AS în a doua parte a sistolei, după ce valvele au pătruns în AS.

Insuficiența mitrală se poate agrava cu vârsta prin progresarea degenerării mixomatoase. La un număr de bolnavi poate apărea insuficiență mitrală acută prin ruptură de cordaje sau după endocardită infecțioasă. Riscul este mai mare după 40 de ani.

Fiziopatologia insuficienței mitrale din PVM nu se deosebește semnificativ de fiziopatologia altor tipuri etiologice de insuficiență mitrală.

PVM cu insuficiență mitrală face parte din tipul morfofuncțional II de insuficiență mitrală (vezi capitolul „Insuficiența mitrală“).

TABLOU CLINIC

Simptome. PVM apare mai frecvent la femei (71%), iar vârsta cea mai afectată este între 20–30 ani.

Majoritatea bolnavilor cu PVM (formele ușoare și moderate) au *simptome nelegate de boală*, ci de disfuncția sistemului nervos autonom.

Astfel, bolnavii pot avea simptome, cum ar fi: palpitații, oboseală, amețeli, stare de anxietate, precordialgii, hipotensiune arterială, astenie.

Palpitațiile pot fi produse de tulburări de ritm atriale sau ventriculare, iar durerile precordiale sunt de cele mai multe ori atipice, dar în rare situații pot avea caracteristicile obișnuite ale crizelor de angină pectorală. Angina este probabil produsă prin ischemia mușchilor papilari datorită tracțiunii sistolice

sau prin asociere cu un spasm coronarian. Este de asemenea posibil ca la subiecții după 40–50 ani PVM să coexiste cu leziuni coronariene stenozante. Există și o categorie de bolnavi cu PVM asimptomatici.

Dispneea este asociată secundar insuficienței mitrale.

Unii bolnavi pot face *sincope* prin tulburări de ritm ventriculare, iar în formele severe au fost descrise și morți subite.

Mai rar bolnavii fac accidente vasculare sub forma *atacurilor ischemice tranzitorii* prin microembolii pornite din AS sau la joncțiunea valvă mitrală–atriu stâng. Aceste ultime manifestări se pot întâlni la bolnavii cu prolaps și insuficiență mitrală semnificativă. Bolnavii cu prolaps pot dezvolta tablouri clinice grave de insuficiență mitrală acută, produse prin ruptura de cordaje sau prin remanieri valvulare provocate de indocardita infecțioasă.

Examenul fizic. *Examenul fizic general* poate evidenția un aspect normal, dar uneori arată modificări ale toracelui, cum ar fi torace plat, torace asimetric, pectum escavatum, scolioză, modificări ce nu sunt specifice PVM.

Auscultația. Cele mai importante semne auscultatorii sunt *clicul mezosistolic și suflul telesistolic* (au fost descrise încă din 1913 de Galavardin, dar

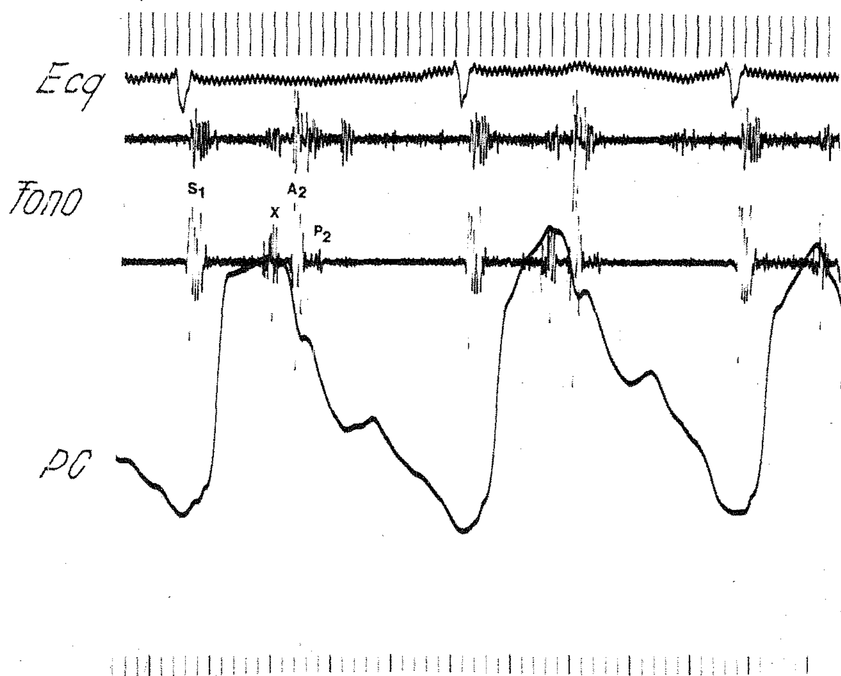


Fig. 14. – Fonocardiograma (fono) și pulsul carotidian (PC) la un bolnav cu prolaps al valvei mitrale.
În sistolă se înregistrează un zgomot (X), în partea a doua a sistolei, aproape de zgomotul 2 componenta aortică (A_2). PC este util pentru diagnosticul diferențial cu dedublarea zgomotului 2: zgomotul 2 și clicul sistolic (X) apar înaintea incizurii discrete, iar componenta pulmonară a zgomotului 2 (P_2) apare după incizura dicrotă (S_1 = zgomotul 1).

cl le atribuia atunci aderențelor pleuropericardice). Clicul sistolic se aude și se înregistrează (fig. 14) în a doua parte a sistolei, iar la unii bolnavi poate fi interpretat greșit ca dedublare a zgomotului 2. Clicul poate fi urmat de un suflu telesistolic ce începe după clic și se termină la zgomotul 2.

Clicul sistolic este cel mai adesea unic, dar poate fi dublu sau multiplu. Este mai frecvent dublu în interesarea valvei mitrale anterioare. Suflul telesistolic fără clic este mai rar (aprox. 10% din cazuri). Se descriu și forme de prolaps mitral cu suflu holosistolic (3–4% din cazuri) sau cu auscultație normală.

Zgomotul 1 este de obicei întărit, iar zgomotul 3 apare fie la pacienții tineri, fie la cei cu insuficiență mitrală semnificativă.

Auscultația dinamică, după anumite manevre fiziologice și farmacologice, aude importante elemente pentru diagnosticul pozitiv și diferențial. Micșorarea sau mărirea volumului VS influențează mișcarea valvelor și, în consecință, auscultația. Astfel, micșorarea volumului VS prin manevre ca ortostatismul, inspirul, manevra Valsalva, nitriți, conduce la apariția clicului mai precoce spre mijlocul sistolei sau în prima parte a sistolei, suflul sistolic lungindu-se și auzindu-se mai bine (deoarece prolabarea valvei apare mai devreme). Invers, mărirea volumului VS prin manevre ca clinostatismul, squatting rapid, expir, administrare de fenilefrină duce la apariția mai tardivă a clicului către zgomotul 2, suflul scurtându-se (deoarece prolabarea apare mai tardiv).

Dintre toate aceste manevre cea mai importantă și mai ușor de efectuat este auscultarea bolnavului în clino- și ortostatism. Se va reține faptul că în ortostatism se accentuează datele auscultatorii, fenomen ce se mai întâlnește numai la bolnavii cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

EXPLORĂRI

Electrocardiograma poate fi normală, dar pot apărea modificări ale undei T, intervalului QT și tulburări de ritm. Undele T pot fi plate sau negative în derivațiile inferioare și laterale, iar intervalul Q–T poate fi alungit. Aceste modificări sunt produse de ischemia mușchiului papilar posterior sau al segmentului de perete adiacent și sunt exagerate la efort.

Tulburările de ritm au un spectru foarte larg. Unele sunt de mică importanță, dar altele pun viața bolnavului în pericol, ca tahicardiile paroxistice supraventriculare, tahicardiile ventriculare recurente refractare la tratament și chiar fibrilația ventriculară. Aritmiile sunt mai frecvente la cei care au și modificări de fază terminală. Tahicardiile supraventriculare sunt explicate prin asociere cu un fascicul atrioventricular stâng (sindrom WPW) descris de 3 ori mai frecvent la bolnavii cu prolaps decât la alți bolnavi care fac tahicardie paroxistică supraventriculară.

Pe un lot de 126 bolnavi cu PVM, tulburări de ritm au fost evidențiate numai la bolnavii cu PVM și insuficiență mitrală. Cea mai frecventă tulburare de ritm a fost aritmia extrasistolică la 18 din 25 bonavi (72%), urmată de tahicardia paroxistică supraventriculară și fibrilația atrială, 20% din fiecare categorie. Tulburările de ritm cardiac sunt astfel foarte rare în PVM fără insuficiență mitrală.

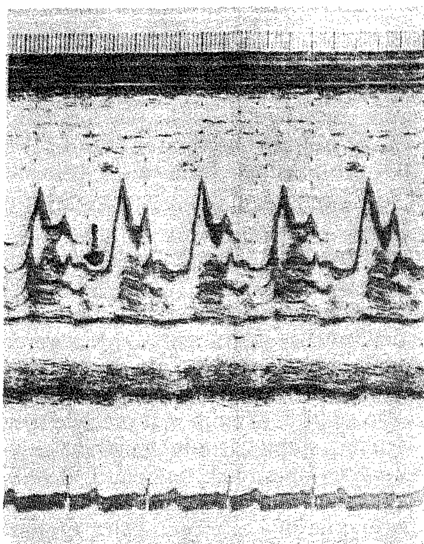


Fig. 15. Prolaps al valvei mitrale. Ecocardiogramă în modul M secţiune mitrală. În sistolă ambele valve mitrale, dar mai ales valva posterioară, se deplasează brusc posterior (săgeata). Deplasarea posterioară este de 6 mm.

Cauza tulburărilor de ritm nu este prea clară, dar Braunwald (7) citează pe Wit şi colab. care au arătat că valvele mitrale conţin fibre musculare asemănătoare cu ale atriului şi prin tracţionarea lor continuă generează potenţiale de acţiuni, cu răspuns încetinit ce ar favoriza producerea aritmiilor.

Fonocardiograma este uneori utilă pentru a obiectiva şi demonstra fenomenele auscultatorii.

Examenul radiologic este normal, cu excepţia cazurilor cu insuficienţă mitrală importantă.

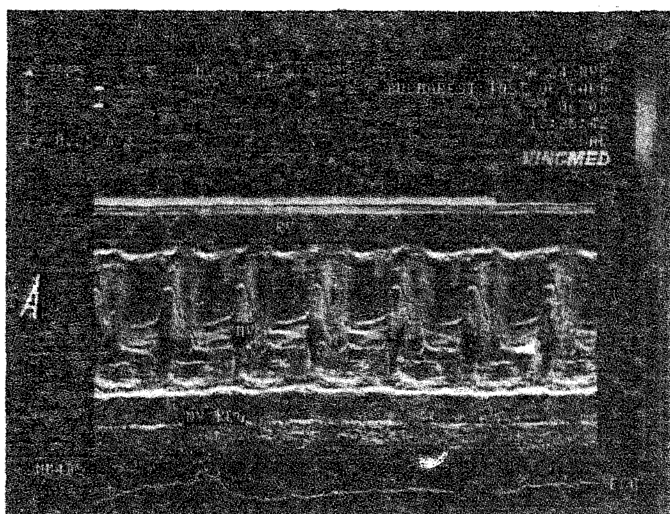
Ecocardiograma. *Ecocardiograma în modul M* evidenţiază mişcarea posterioară bruscă a uneia sau ambelor foiţe mitrale. Mişcarea posterioară sistolică poate fi de la începutul sistolei – prolaps holosistolic sau să se producă spre sfârşitul sistolei – prolaps telesistolic (fig. 15). Deplasarea posterioară trebuie să fie mai mare de 3 mm pentru prolapsul telesistolic şi 5 mm pentru prolapsul pansistolic.

Un alt semn important ecocardiografic este îngroşarea valvulară: dacă îngroşarea este de 3 mm sau mai mare riscul dezvoltării insuficienţei mitrale sau endocarditei infecţioase este crescut.

Ecocardiografia bidimensională vizualizează deplasarea valvelor în AS, mărimea AS şi VS, asocierea cu alte leziuni cum ar fi prolapsul valvei tricuspide, prolapsul valvei aortice şi dilatarea aortei. Prezenţa şi severitatea insuficienţei mitrale se apreciază prin examenul Doppler spectral şi color.

În fig. 16 este redat examenul Doppler color în modul M şi bidimensional la un bolnav cu prolaps al valvei mitrale şi insuficienţă mitrală importantă.

Ţinând seama de faptul că prolapsul de valvă mitrală îmbracă un spectru foarte larg, Perlof şi colab., inspiraţi probabil după criteriile Johns pentru diagnosticul reumatismului articular acut, propun criterii majore şi criterii minore pentru diagnosticul prolapsului de valvă mitrală pe care le redăm în tabelul V.



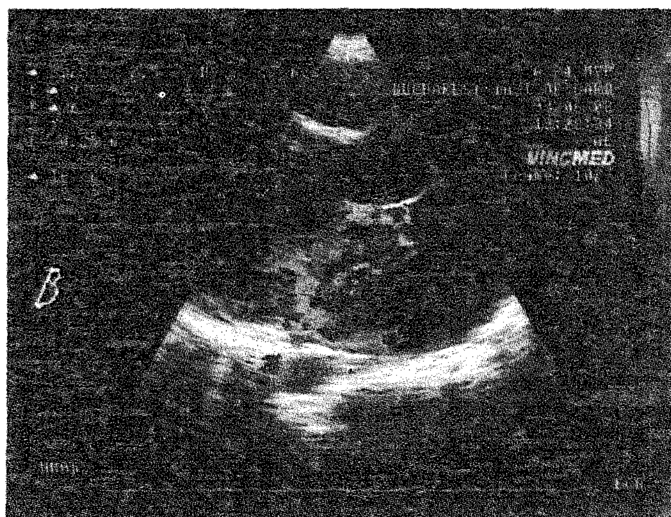


Fig. 16. Prolaps al valvei mitrale, examen Doppler (color).
A. Examen M-Eco-Doppler (color). În sistolă valva mitrală (MV) are mişcare posterioară. Începând de la mijlocul sistolei se evidenţiază curgere sanguină turbulentă.
B. Examen Eco-Doppler *bidimensional – secţiune longitudinală parasternală* la acelaşi caz din A. În sistolă, fluxul sanguin trece din ventriculul stâng în atriul stâng (aspect mozaicat). Direcţia fluxului este spre peretele posterior al aortei explicând iradieri ale suflului uneori la bază.

Criterii de diagnostic pentru prolapsul valvei mitrale
(după Perlof și colab.)

Criterii majore

Auscultația

1. Clic mezo-, telesistolic și suflu telesistolic, izolate sau asociate, la apex

Ecocardiografia bidimensională

2. Marcată deplasare superioară sistolică a valvelor mitrale cu punctul de cooptare la planul inelului sau deasupra
3. Ușoară sau moderată deplasare superioară sistolică a valvelor cu:
   - cordaje rupte *sau*
   - insuficiență mitrală la Doppler *sau*
   - dilatație de inel

Ecografie plus auscultație

4. Ușoară sau moderată deplasare superioară sistolică a valvelor cu clic mezo- sau telesistolic sau suflu apical telesistolic sau holosistolic la un tânăr

Criterii minore

Auscultația

a. Zgomotul 1 întărit cu suflu holosistolic apical

Ecografia bidimensională

b. Deplasare superioară ușoară-moderată izolată a valvei mitrale posterioare

c. Deplasare superioară moderată a ambelor valve mitrale

Ecocardiografie plus anamneză

d. Deplasare superioară ușoară-moderată a ambelor valve mitrale cu:
   - atacuri ischemice tranzitorii sau amauroză fugace la tineri sau
   - rude de gradul 1 cu criterii majore

Date nespecifice

Simptome

Dureri toracice „atipice“, dispnee, oboseală, amețeli, sincope, tulburări vegetative

Aspectul fizic

Anomalii ale cutiei toracice, hipomastie

ECG

Unde T negative în derivațiile inferioare sau laterale

Extrasistole ventriculare, tahicardie paroxistică supraventriculară

Examen radiologic

Scolioză, pectum escavatum sau carin

Ecocardiografia bidimensională

Deplasare ușoară superioară a valvei mitrale anterioare sau posterioare

Prezența unuia sau mai multor criterii majore stabilește diagnosticul de PVM. Criteriile minore ridică suspiciunea de PVM, dar prin ele singure fără un criteriu major nu sunt suficiente pentru diagnostic.

Datele nespecifice pot fi prezente adesea la bolnavii cu prolaps, ele pot atrage atenția, dar nu sunt de nici un ajutor în diagnosticul PVM, în lipsa unui criteriu major.

Bazat pe informațiile existente, Boudoulas și colab. au propus o clasificare a PVM în: 1) PVM anatomic în care sunt cuprinși bolnavii cu PVM ale căror simptome și semne (clic, suflu, embolii, endocardită infecțioasă, insuficiență mitrală progresivă) sunt legate direct de modificările anatomice ale valvei mitrale și 2) PVM-sindrom ce se referă la coexistența de simptome la bolnavii cu PVM ce nu pot fi explicate în totalitate pe baza numai a modificărilor anatomice valvulare.

Prin această clasificare se separă simptomele legate de progresia disfuncției valvulare de simptomele legate de tulburările sistemului autonom și neuro-endocrin.

ISTORIA NATURALĂ. COMPLICAȚII

Majoritatea bolnavilor cu PVM au o formă ușoară și medie la care insuficiența mitrală este nesemnificativă; aceștia pot fi de orice vârstă, dar mai ales femei între 30–40 ani. Urmărirea pe o perioadă de 10–20 ani arată că aproximativ 85% din acești bolnavi nu au complicații.

Bolnavii cu PVM pot face următoarele complicații: insuficiență mitrală acută, endocardită infecțioasă, tulburări grave de ritm, moarte subită, tromboembolii.

Progresia insuficienței mitrale se poate face treptat de la forma ușoară la forma severă, sau relativ rapid. Vârsta medie la care apar simptomele de insuficiență mitrală severă este de 50 ani. Progresia insuficienței mitrale este legată de combinarea mai multor factori ca dilatarea inelului valvular, elongarea cordajelor tendinoase sau ruptura de cordaje. *Endocardita infecțioasă* este o complicație redutabilă și este legată de modificările anatomice (plicatura endoteliului, zone fără endoteliu pe suprafața valvulară) și de modificările hemodinamice ale insuficienței mitrale. *Tromboemboliile* nu sunt prea frecvente și sunt formate din trombi plachetari formați datorită modificărilor endoteliului de pe suprafața valvulară, mai ales la joncțiunea valvei cu peretele atrial stâng.

Moartea subită apare cam la 1–2% din bolnavii cu PVM.

Bolnavii care au risc mai mare de a face complicații sunt cei cu PVM cu valve îngroșate, cu insuficiență mitrală prezentă și mărire de cavități stângi (AS, VS). În general complicațiile cresc cu vârsta și sunt mai frecvente la bărbați.

Boudoulas și colab. analizând acești trei factori: prezența suflului, îngroșarea valvulară și mărirea cavităților stângi, au separat subseturi de bolnavi cu risc ușor, moderat și cu risc crescut pentru simptome și complicații (fig. 17).

Dacă două sau mai multe anomalii coexistă, posibilitatea de a face complicații este crescută. Invers, absența celor trei anomalii identifică un grup de bolnavi cu PVM și risc scăzut.

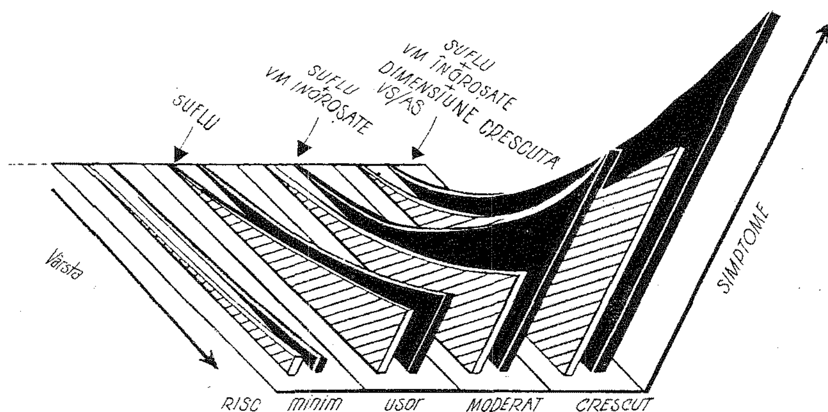


Fig. 17. – Prolaps al valvei mitrale (după Boudoulas). Riscul dezvoltării complicaţiilor ţinând seama de prezenţa suflului sistolic, îngroşarea valvelor mitrale (VM), dimensiunea atriului stâng (AS), a ventriculului stâng (VS) şi sex (după 40). Riscul poate fi uşor, moderat şi crescut.

TRATAMENT

Tratamentul PVM se face în funcţie de grupa de risc în care se încadrează bolnavul şi în funcţie de simptomatologia individuală. *Bolnavii asimptomatici* din grupa cu risc mic, fără modificări şi fără tulburări de ritm, vor fi trataţi (dacă au anxietate) cu anxiolitice şi vor fi examinaţi la 2–3 ani. Bolnavii cu insuficienţă mitrală vor fi urmăriţi anual.

La *bolnavii cu extrasistolie* ventriculară se va folosi propranolol 40–60 mg/zi sau un alt tip de betablocant, iar cei care fac tulburări de ritm paroxistice supraventriculare sau ventriculare vor fi trataţi cu antiaritmice corespunzătoare (cordarone, propafenonă, mexitil).

Profilaxia endocarditei infecţioase trebuie recomandată la bolnavii cu PVM şi insuficienţă mitrală.

Tratamentul cu anticoagulante este rezervat numai bolnavilor cu PVM care au avut un accident embolic în antecedente.

Bolnavii cu PVM şi insuficienţă mitrală care dezvoltă insuficienţă cardiacă clasa funcţională III *au indicaţie pentru tratamentul chirurgical*. Vor fi operaţi şi bolnavii la care insuficienţa mitrală se agravează rapid sau cei cu endocardită infecţioasă ce se agravează hemodinamic, chiar dacă tratamentul antiinfecţios nu s-a terminat. Aceşti bolnavi încadrându-se din punct de vedere anatomic în tipul II Carpentier, tratamentul chirurgical va consta în primul rând în intervenţii de reconstrucţie valvulară, şi numai dacă reconstrucţia valvulară nu este posibilă se va înlocui valva mitrală cu o valvă artificială.

STENOZA AORTICĂ

Definiție. Stenoza aortică reprezintă un obstacol la golirea ventriculului stâng, obstacol ce poate fi valvular, subvalvular sau supravalvular, de etiologie diferită, cu multiple consecințe anatomice și hemodinamice.

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Stenoza aortică poate apărea la trei niveluri: la nivelul *valvular, subvalvular* și *supravalvular*. Stenoza aortică subvalvulară poate fi produsă de un inel fibros, de inserarea anormală a valvei mitrale anterioare și de hipertrofia anormală a septului interventricular (ultima eventualitate este cunoscută sub numele de cardiomiopatie hipertrofică). Stenozele aortice subvalvulare „dinamice", realizate de cardiomiopatia hipertrofică sau stenoze aortice subvalvulare „fixe" realizate de inelul fibros – ce mențin același grad de obstacol în timpul sistolei. Se pot întâlni și combinații cum ar fi stenoza subvalvulară diafragmatică și stenoza valvulară, stenoza subvalvulară și stenoza supravalvulară (de regulă congenitală).

Stenoza aortică valvulară – cauza cea mai frecventă de stenoză aortică – este produsă de trei cauze principale: congenitală, degenerativă și reumatismală (fig. 18). Spre deosebire de insuficiența aortică valvele sunt totdeauna modificate (îngroșate, cu comisuri fuzionate sau cu depunere de calciu).

Stenoza aortică congenitală. Cea mai frecventă formă este bicuspidia aortică, cu comisurile fuzionate ce transformă valva într-un diafragm cu un orificiu de obicei central. Pânza valvulară nu este îngroșată, dar treptat, cu

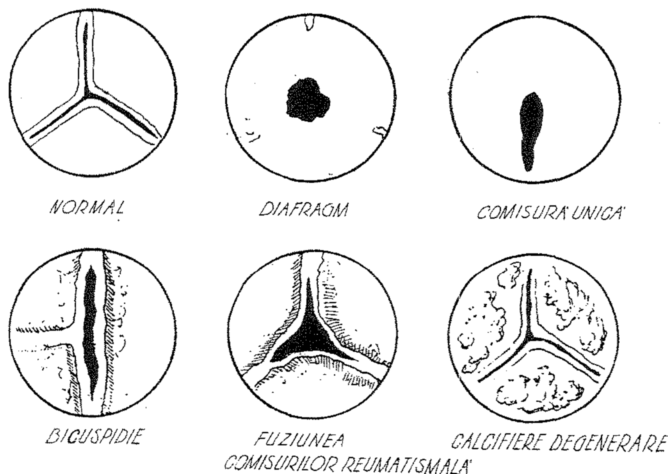


Fig. 18. – Schemă reprezentând valvele aortice normale și patologice, vedere din aortă.

vârsta, se adaugă fibroză valvulară şi depuneri de calciu, accentuând gradul stenozei. În jurul vârstei de 40–50 ani bicuspidia aortică devine astfel o cauză frecventă de stenoză aortică (aproximativ 30% din cazuri). Valva aortică unicuspidă, cu orificiu excentric se întâlneşte ca formă de stenoză aortică la copii sub 1 an.

Stenoza aortică congenitală se poate asocia cu alte leziuni cardiace: coarctaţia de aortă (în cadrul sindromului Turner), persistenţa de canal arterial, transpoziţie de vase mari, stenoza pulmonară supravalvulară şi ventriculul stâng hipoplazic.

Stenoza aortică degenerativă apare de obicei la persoane peste 60 ani. Valvele sunt de obicei tricuspide, comisurile nu sunt fuzionate, dar valvele sunt îngroşate, rigide, cu depunere de calciu.

Se ştie că îngroşarea valvelor creşte cu vârsta. Astfel, grosimea naturală a valvelor aortice la marginea liberă este de $0,67 \pm 0,21$ mm până la 20 ani, $0,87 \pm 0,27$ mm între 20–59 ani şi de $1,41 \pm 0,51$ mm după vârsta de 60 ani. Depunerea ulterioară de calciu şi accentuarea fibrozării realizează stenoza ce se întâlneşte la aproximativ 46% din cazurile de stenoză aortică izolată.

Stenoza aortică degenerativă se poate asocia cu cardiopatia ischemică (leziuni stenozante coronariene de diferite grade, în special după vârsta de 45–50 ani) şi cu leziuni mitrale degenerative (calcificarea de inel, insuficienţa mitrală).

Stenoza aortică reumatismală. Reumatismul articular acut produce fuzionarea comisurilor valvelor sigmoide, tricuspide sau bicuspide. Valvele sunt îngroşate inegal, cu nodozităţi atât pe marginea liberă cât şi pânza valvulară propriu-zisă. Datorită acestor modificări asocierea stenozei cu insuficienţa aortică este frecvent observată. După vârsta de 40–50 ani calcificarea valvulară este obişnuită. Stenoza aortică valvulară reumatismală se asociază cu alte leziuni valvulare reumatismale, cel mai frecvent cu stenoza mitrală.

În afara modificărilor valvulare descrise în stenoza aortică se produc modificări anatomice ale VS şi aortei.

Ventriculul stâng este hipertrofiat, de obicei hipertrofia este proporţională cu severitatea stenozei, iar cavitatea ventriculară rămâne normală ca dimensiune. În stadiile finale VS se poate dilata, apare insuficienţa cardiacă congestivă, hipertrofia şi dilatarea VD.

Atriul stâng se poate dilata ca o consecinţă a creşterii presiunii diastolice în VS sau prin asociere cu insuficienţa mitrală. Aorta ascendentă este dilatată anevrismal la unele stenoze aortice valvulare şi poate fi normală în stenoza aortică subvalvulară.

În afara celor trei etiologii clasice, stenoza aortică mai poate fi realizată la un bolnav cu proteză valvulară aortică prin stenoza valvulelor protezei biologice sau tromboza sistemului de ocluzie a protezei metalice.

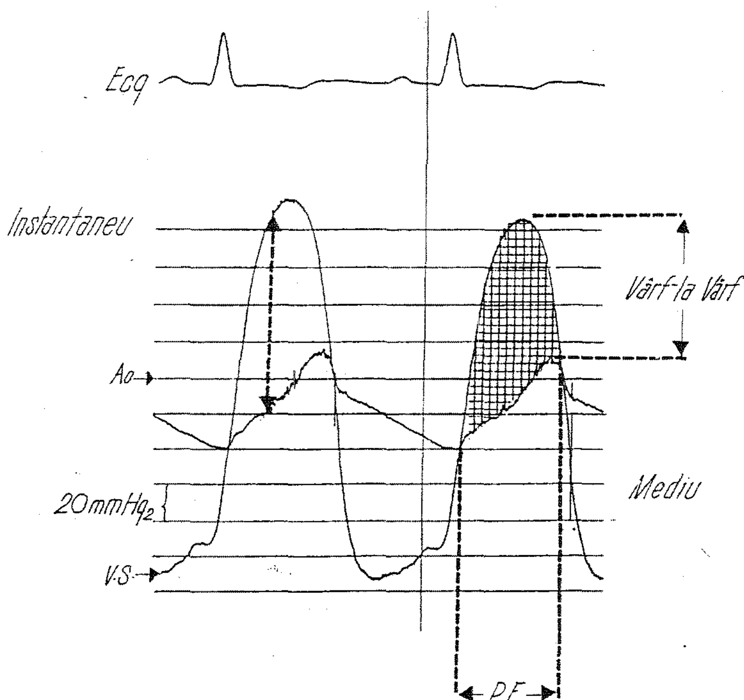


Fig. 19. – Schemă. *Gradientul presional sistolic în stenoza aortică* reprezintă diferența de presiune măsurată în ventriculul stâng (VS) și aortă (Ao). Gradientul poate fi vârf la vârf, instantaneu sau mediu (suprafața hașurată). PE = perioada de ejecție.

FIZIOPATOLOGIE

Tulburările fiziopatologice din stenoza aortică se corelează cu severitatea stenozei și leziunile asociate (leziuni coronariene, alte leziuni valvulare sau congenitale).

Aria normală a orificiului aortic este de 2,5–3 cm^2 sau în raport cu suprafața corporală este de 1,5 cm^2/m^2. Suprafața orificiului aortic se poate reduce până la 50% din suprafața normală fără să apară un gradient de presiune mai mare de 20 mmHg între VS și aortă.

Ca rezultat al obstrucției la golire, VS se va contracta mai puternic pentru a dezvolta o presiune mai mare pe o durată mai lungă, presiunea ventriculară în sistolă putând ajunge până la 220–330 mmHg. Se realizează astfel un *gradient sistolic de presiune între VS* cu presiune mare *și aorta* cu presiune mică (fig. 19).

Gradientul de presiune depinde de debitul sanguin ce traversează valva și de suprafața valvulară, la care se mai adaugă forța de contracție a VS, rezistența valvulară și rezistența periferică. Modificări ale fluxului sanguin prin valvă pot crește sau micșora gradientul; astfel, dacă stenoza este severă și debitul este

mic gradientul poate fi numai de ordinul a 30–40 mmHg, dar dacă debitul este normal gradientul real este de 50–60 mmHg. Când VS devine insuficient și nu mai reușește să-și crească prea mult presiunea, cu toate că stenoza este importantă, gradientul din nou pare mic. Acest fenomen explică de ce la unii bolnavi cu fenomene clinice de insuficiență ventriculară stângă semnele stenozei aortice (îndeosebi suflul sistolic) nu se evidențiază așa de clar.

Consecința creșterii presiunii și prelungirii ejecției ventriculului este dezvoltarea *hipertrofiei ventriculare stângi de tip concentric*. Hipertrofia ventriculară se dezvoltă treptat ca o consecință a prezenței stenozei cât și datorită progresiei stenozei în timp. Hipertrofia inițial are 2 efecte pozitive: 1) menține debitul normal prin valva stenozată prin creșterea forței de contracție și 2) contribuie la normalizarea stresului parietal (wall stres), cu condiția ca dimensiunea cavității ventriculare să rămână normală. Presiunea parietală este elementul determinant al consumului de oxigen al miocardului.

$$\text{Presiunea parietală} = \frac{\text{Presiunea} \times \text{Dimensiunea cavității}}{4 \times \text{Grosimea pereților}}$$

Dacă presiunea crește și în același timp crește și grosimea pereților, presiunea parietală rămâne constantă cu condiția menținerii constante a dimensiunii cavității. Când cavitatea ventriculară se dilată, grosimea pereților scade, iar presiunea parietală crește, ceea ce duce la creșterea consumului de oxigen și deteriorarea funcției sistolice.

Hipertrofia ventriculară, în afara efectelor benefice de menținere „compensată" a stenozei aortice, are și efecte negative. Printre acestea *alterarea funcției diastolice ventriculare* este importantă și apare mult înaintea alterării funcției sistolice. Modificarea funcției diastolice se caracterizează prin încetinirea umplerii ventriculare în protodiastolă și accentuarea umplerii telediastolice produsă de contracția atrială. Din această cauză apare o undă „a" largă și amplă pe curba de presiune atrială și ventriculară. Această undă este vizibilă și pe curba Doppler. Dacă se instalează fibrilația atrială, prin dispariția componentei atriale ce participă la umplerea ventriculară, starea hemodinamică a acestor bolnavi se deteriorează rapid. Hipertrofia ventriculară duce de asemenea la fibroză interstițială, ischemie miocardică, tulburări în coordonarea secvenței de relaxare ventriculară, tulburări de ritm, moarte subită.

Funcția sistolică se poate menține în parametrii normali mulți ani. Pe măsură ce stenoza progresează (se apreciază de către Faggiano că rata medie de progresie a stenozei aortice la un adult este de 0,05–0,1 cm^2/an) funcția sistolică se modifică. Scade contractilitatea fibrelor miocardice, probabil prin apariția fibrozei interstițiale, a ischemiei subendocardice (datorită presiunii crescute intraventriculare) și prin faptul că fibra hipertrofiată, după o anumită perioadă își pierde din calitățile normale ale eficienței contracției în raport cu gradul hipertrofiei. Alterarea funcției sistolice și diastolice se manifestă clinic prin multiple simptome și semne.

Un alt factor ce poate contribui la modificarea funcției sistolice este asocierea la acești bolnavi a altor afecțiuni cardiace, cea mai frecventă fiind cardiopatia ischemică.

Alte modificări hemodinamice. Debitul cardiac se menține în limite normale în repaus chiar în stenozele severe. Presiunea în atriul stâng începe să

crească când apare insuficiența ventriculară stângă și, în consecință, crește și presiunea din capilarul pulmonar. Tardiv crește și presiunea în artera pulmonară și apare insuficiența cardiacă congestivă.

Debitul sanguin coronarian este normal sau chiar crescut, dar se creează o discrepanță între necesar (cerere) și aport. Fibrele hipertrofiate au nevoie de mai mult oxigen și acesta ajunge mai greu de la capilare (care rămân nemodificate) până în centrul fibrei hipertrofiate. Se poate discuta și un fenomen de furt de presiune din arterele coronare prin jetul sanguin produs de stenoza valvulară – fenomenul Venturi.

TABLOU CLINIC

Simptome. Bolnavii cu stenoză aortică, în special cu aria valvulară > 1 cm^2, sunt mulți ani asimptomatici sau prezintă dispnee la eforturi mari; ulterior, prin progresarea leziunii, dispneea apare la eforturi tot mai mici.

Dispneea apare datorită creșterii presiunii diastolice în VS și retrograd în AS și venele pulmonare. Pe măsură ce funcția VS se deteriorează sau apare fibrilația atrială se poate instala dispneea paroxistică nocturnă sau ortopneea. Când inima dreaptă devine ineficientă, bolnavii stau în clinostatism dar cu simptome de debit cardiac scăzut: polipnee, transpirație, astenie, adinamie. În afara dispneei, element comun la bolnavii cu valvulopatii, bolnavii cu stenoză aortică au două simptome cardinale ce pot atrage atenție încă de la anamneză asupra leziunii: angina pectorală și sincopa la efort.

Angina pectorală este de tip clasic, apare la efort și cedează la repaus și nitroglicerină. Este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu stenoză aortică decât la alți bolnavi cu valvulopatii, indiferent de vârstă și sex. Angina apare la peste 50% din bolnavii cu stenoză aortică medie și severă care au depășit vârsta de 45 ani. Angina este produsă prin ischemie miocardică relativă datorită hipertrofiei miocardice și debitului coronarian neadecvat la efort. Angina poate fi explicată și prin asociere a stenozei aortice cu cardiopatia ischemică.

Sincopa. Apare la aproximativ 30% din bolnavii cu stenoză aortică severă, la efort sau imediat după efort. În cazul când sincopa nu apare la efort relația cu stenoza aortică este puțin probabilă.

Mecanismul sincopei include: 1) tulburări de ritm tranzitorii, fie tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară, fie bradicardie sinusală; 2) vasodilatație periferică apărută brusc fără a putea fi compensată de creșterea debitului cardiac; acest tip de sincopă apare imediat după efort; 3) insuficiența ventriculară stângă tranzitorie, fenomen ce se poate apropia de disociația electromecanică tranzitorie.

Moartea subită poate apărea la bolnavii cu stenoză aortică severă și este de asemenea precipitată de efort.

Sincopa și angina apar independente de dispnee sau de gradul acesteia și pot fi primele manifestări ale stenozei aortice.

Examenul fizic. Majoritatea adulților cu stenoză aortică au pulsul și tensiunea arterială normală. La bolnavii cu stenoză aortică severă *pulsul arterial*

este de mică amplitudine și crește încet *(pulsus parvus et tardus)*, iar în formele avansate tensiunea sistolică este mică. Dacă se asociază insuficiența aortică, pulsul este chiar amplu și uneori se simte dublu *(pulsus bisferiens)*. Uneori se poate asocia hipertensiunea arterială, situație când tensiunea arterială ajunge până la valori de 200/100–110 mmHg. Pulsul alternant se evidențiază la bolnavii cu insuficiență ventriculară severă.

Venele jugulare apar normal cu excepția situației când se instalează insuficiența ventriculară dreaptă sau când cavitatea ventriculară dreaptă este micșorată și distorsionată de hipertrofia septului interventricular (sindromul Bernheim).

La *examenul regiunii precordiale* de obicei nu se semnalează ceva deosebit, iar percuția este normală – cordul nu este mărit. Palparea apexului în decubit lateral stâng evidențiază un șoc apexian întârziat și susținut, iar uneori se palpează un impuls presistolic produs de o contracție atrială viguroasă. Un șoc apexian hiperdinamic sugerează asocierea cu insuficiența aortică sau insuficiența mitrală. La bază, în spațiul al II-lea intercostal, la stânga și dreapta sternului, se palpează în stenozele medii și severe freamăt sistolic. Freamătul se poate palpa și suprasternal și chiar pe vasele gâtului. Dacă VS devine insuficient, freamătul poate să nu se mai perceapă.

Auscultația. Auscultația zgomotelor este importantă pentru diagnosticul stenozei aortice. Zgomotul 1 este normal și apare imediat după clicul sistolic de ejecție. Clicul are tonalitatea înaltă, se aude pe marginea stângă a sternului în spațiul II–III, dar se poate transmite și la apex, nu variază cu respirația, este fix (spre deosebire de clicul pulmonar care este variabil cu respirația). Dacă valvele aortice au mobilitate diminuată sau se calcifică, clicul dispare. Prezența clicului arată că locul obstacolului este la nivel valvular și nu subvalvular sau supravalvular. Clicul sistolic este produs de domul valvular și dilatarea poststenotică a aortei.

Zgomotul 2 (componenta aortică) este diminuat sau absent, cu excepția stenozelor aortice congenitale la copii, unde este normal sau întărit. La stenozele aortice severe zgomotul 2 este dedublat paradoxal datorită prelungirii ejecției VS; acesta depășește ejecția VD și componenta aortică (A_2) a zgomotului 2 se înscrie după componenta pulmonară (P_2). În inspir, datorită prelungirii ejecției VD, P_2 se va apropia de A_2, astfel încât dedublarea zgomotului 2 se manifestă în expir, iar în inspir dispare (invers decât normal).

La bolnavii cu insuficiență ventriculară stângă se aude zgomotul de galop protodiastolic, galop ce poate fi produs și de insuficiența ventriculului drept, în formele tardive.

Sistola este ocupată de un suflu de tip ejecție cu aspect crescendo-descrescendo. Fonocardiografic are aspect rombic, apare după zgomotul 1 și se termină înainte de zgomotul 2 (fig. 20). Intensitatea auscutatorie a suflului este de obicei de gradul III–IV, dar poate fi și de gradul V–VI pe scare de intensitate de 6 grade; suflul se aude mai bine în zona de auscultație aortică și iradiază pe vasele gâtului și uneori la apex. Nu există relație între configurația sau intensitatea suflului și severitatea leziunii. Iradierea suflului la apex pune în discuție diagnosticul de insuficiență mitrală asociată sau dominantă, mai ales

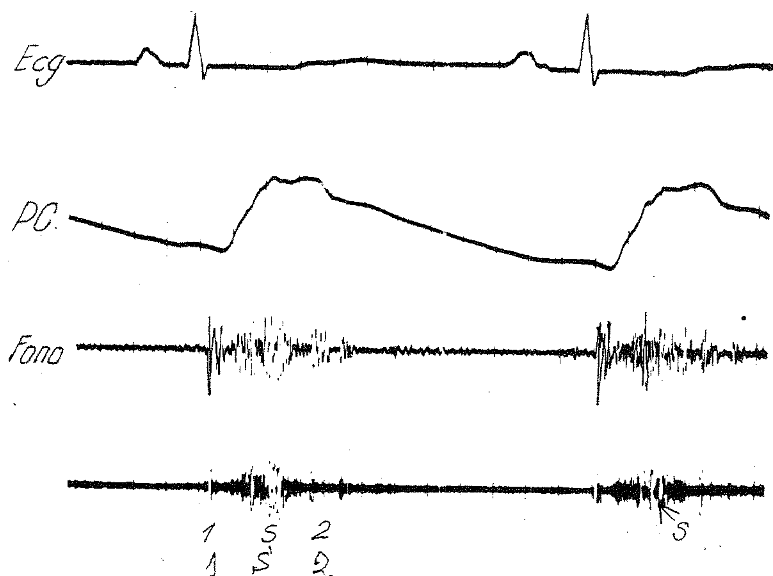


Fig. 20. – Stenoză aortică. Înregistrare fonocardiografică (fono) în 2 benzi de frecvenţă în spaţiul al II-lea intercostal drept şi a pulsului carotidian (PC). Sistola este ocupată de un suflu de ejecţie (S) crescendo-descrescendo, de aspect rombic. P.C. cu aspect caracteristic, panta ascendentă lentă, cu crestături. Scurt suflu diastolic, de insuficienţă aortică. 1 = zgomotul 1, 2 = zgomotul 2, ECG = electrocardiograma, relaţia P–R este variabilă (bloc a.v. gr. III).

când suflul de stenoză aortică scade în intensitate. În clinostatism sau squatting sau după inhalare de nitrit de amil, suflul de stenoză aortică creşte în intensitate, iar cel de insuficienţă mitrală scade în intensitate. Dacă funcţia VS începe să scadă, suflul sistolic diminuează în intensitate şi, uneori, poate chiar lipsi (la bolnavii cu forme severe de disfuncţie ventriculară). La orice bolnav cu formă avansată, neexplicată de insuficienţa cardiacă, posibilitatea unei stenoze aortice valvulare trebuie avută în vedere.

Pulsul carotidian. Înregistrarea pulsului carotidian, carotidograma (fig. 24) poate fi utilă în aprecierea stenozei aortice. Panta ascendentă este lentă, uneori cu crestături (creasta de cocoş), cu amplitudinea maximă ce se atinge tardiv. Incizura dicrotă este ştearsă.

Un indicator pentru severitatea stenozei aortice valvulare izolate este timpul de semiascensiune. La indivizi normali timpul de semiascensiune este mai mic de 0,04 s, în stenoza aortică medie (gradient de vârf de 50 mmHg), timpul este de 0,06 s, iar în stenoza severă (gradient de 80 mmHg) este de 0,08 s. Dacă se asociază insuficienţa aortică, chiar moderată, acest indicator îşi pierde din valoare deoarece panta ascendentă a pulsului carotidian nu mai este aşa de înclinată.

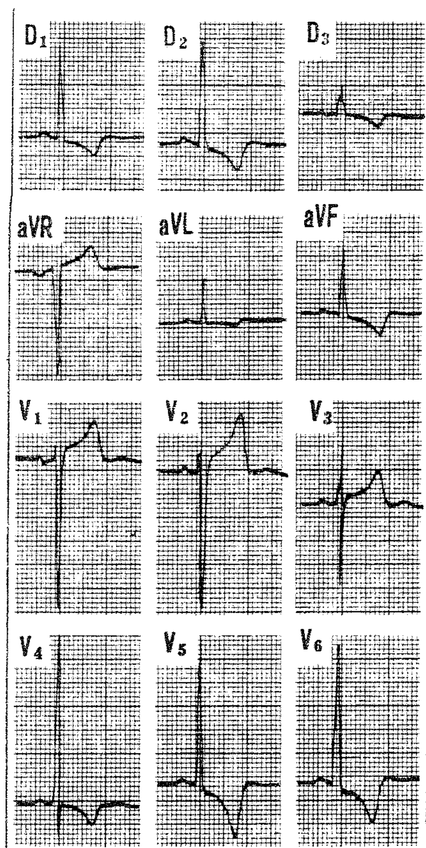


Fig. 21. – Electrocardiogramă. Înregistrare la un bolnav cu stenoză aortică valvulară severă. Ritm sinusal, axa QRS +40°. Indicele Sokolov peste 35 mm, unde T negative pe peretele anterior. Hipertrofie ventriculară de tip sistolic.

EXPLORĂRI

Electrocardiograma. Aspectul caracteristic este de hipertrofie ventriculară stângă de tip baraj *„strain pattern"*, cu unde T negative ample (fig. 21). Este posibilă asocierea cu blocul complet de ramură stângă, iar la unele cazuri apare bloc atrioventricular, chiar forma completă, produs prin extinderea calcificării inelului aortic în septul interventricular.

În formele de stenoză aortică uşoară şi chiar la unele forme severe electrocardiograma poate fi normală. Nu la toate cazurile hipertrofia se exprimă bine pe electrocardiogramă.

Ritmul sinusal este obişnuit în stenozele aortice izolate, iar prezenţa fibrilaţiei atriale sugerează o formă severă cu insuficienţă ventriculară stângă sau asocierea fie cu leziune valvulară mitrală, fie cu cardiopatie ischemică.

Când, în prezenţa unui suflu sistolic la bază, electrocardiograma evidenţiază hipertrofie ventriculară stângă, aceasta constituie un element important pentru susţinerea diagnosticului de obstacol la golirea VS; modificarea electrocardiografică nu furnizează date privind localizarea obstacolului.

Examenul radiologic. În formele uşoare şi moderate şi chiar în formele severe umbra cardiacă poate fi de dimensiune normală sau numai uşor crescută. Dimensiunea inimii este normală deoarece cavitatea ventriculară nu este dilatată, iar hipertrofia ventriculară se dezvoltă mai mult în interiorul cavităţii ventriculare decât în afara ei (hipertrofie concentrică). Apariţia dilataţiei inimii la un bolnav cu stenoză aortică are semnificaţia unei funcţii ventriculare deficitare, sau asocierii cu insuficienţă aortică sau cu insuficienţă mitrală. Mărirea VS se apreciază pe arcul inferior stâng care apare alungit şi rotunjit (fig. 22).

Alte semne radiologice: a) dilataţia poststenotică a aortei ascendente, vizibilă pe radiografia toracică postero-anterioară; b) calcificarea inelului aortic şi valvelor aortice, vizibilă uneori chiar pe radiografia standard, dar mai uşor de vizualizat cu ajutorul întăritorului de imagine; c) circulaţia pulmonară încărcată de tip venos, când presiunea telediastolică în VS este crescută.

Ecocardiograma. Este examenul care oferă cele mai importante date privind prezența stenozei aortice, localizarea (valvulară, supra- sau subvalvulară) şi date privind severitatea leziunii.

Ecocardiograma în modul M evidențiază îngroşarea şi calcificarea valvelor, hipertrofia pereților ventriculari, dilatarea aortei ascendente. Aprecierea separării valvelor în sistolă nu este un criteriu bun pentru evaluarea severității stenozei.

Ecocardiograma bidimensională este metoda cea mai bună pentru a evidenția numărul valvelor aortice, îngroşarea şi prezența calcificărilor (fig. 23); în secțiunea parasternală transversală la nivelul vaselor mari se poate măsura planimetric aria stenozei aortice.

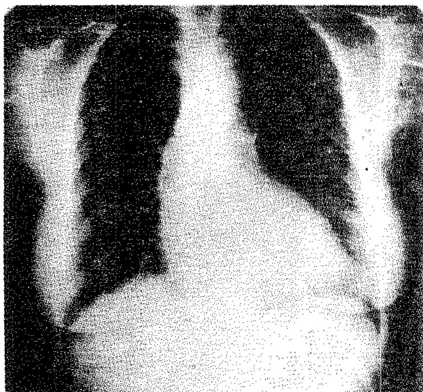


Fig. 22. – Radiografie toracică în poziție postero-anterioară la un bolnav de 53 ani cu stenoză aortică severă. Se remarcă umbra mediastinală uşor mărită, dilatația aortei ascendente (arcul superior drept) şi arcul inferior stâng alungit şi uşor rotunjit.

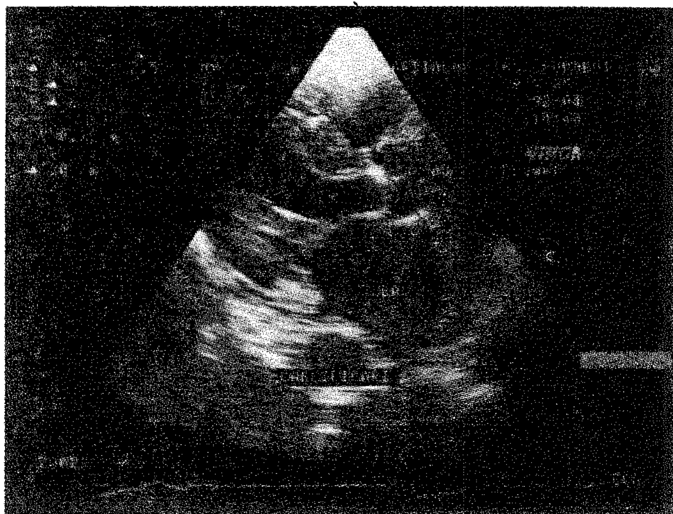


Fig. 23. – Ecocardiogramă bidimensională, secțiune longitudinală parasternală la un bolnav cu stenoză aortică. Valvele aortice (săgețile) sunt îngroşate cu calcificări. Ventriculul stâng cu hipertrofie importantă de pereți (15 mm). Ao = aorta. AS = atriul stâng.

Fig. 24. – Ecocardiogramă bidimensională, secțiune longitudinală parasternală.

A. Stenoza aortică subvalvulară diafragmatică (săgeata). Valvele aortice sunt normale în poziție deschisă. *B.* Stenoză aortică supravalvulară (SVAoST) (săgețile). Valvele aortice (AoV) sunt ușor îngroșate în poziție închisă.

LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; Ao = aorta.

Ecografia bidimensională poate determina locul obstacolului. În figura 24 este redată înregistrarea ecocardiografică la un bolnav cu stenoză aortică subvalvulară (*A*) şi la un bolnav cu stenoză aortică supravalvulară (*B*).

Se poate aprecia gradul hipertrofiei ventriculare şi localizarea ei. În mod obişnuit hipertrofia ventriculară în stenoza aortică este concentrică, dar poate fi localizată dominant la septul interventricular. Aprecierea funcţiei ventriculare se poate face atât ecocardiografic cât şi Doppler. În stenoza aortică funcţia sistolică a VS, apreciată prin fracţia de ejecţie, fracţia de scurtare şi contractilitatea pereţilor, este foarte bună cu excepţia fazei finale, când aceşti parametri se deprimă rapid. Funcţia diastolică în schimb este modificată şi începe să se modifice odată cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculare. Aprecierea funcţiei diastolice se face prin analiza profilului fluxului transmitral şi prin analiza fluxului în venele pulmonare. Modificarea principală a fluxului transmitral constă în reducerea velocităţii şi a ratei de decelerare a undei E (cu sau fără creşterea velocităţii undei A).

Examenul Doppler permite estimarea velocităţii instantanee şi deci a gradientului instantaneu (fig. 25) cu ajutorul formulei Bernoulli simplificată: Gradientul = $4V_2^2$, unde V = velocitatea instantanee. Velocitatea instantanee se poate obţine cu ajutorul examenului Doppler continuu din poziţia apicală, subxifoidiană, suprasternală şi parasternal dreapta (fig. 25).

Gradientul variază în funcţie de severitatea obstacolului, de debitul sanguin, de funcţia VS şi asocierea cu insuficienţa aortică. Cea mai bună metodă de a aprecia severitatea stenozei aortice este calcularea ariei valvulare cu ajutorul ecuaţiei de continuitate.

Stenoza aortică severă se poate aprecia prin mai mulţi indicatori (tabelul VI): aria valvulară egală sau mai mică de 0,75 cm^2, velocitatea instantanee de 4,5 m/s sau mai mare, gradient de vârf (instantaneu) de 80 mmHg sau mai

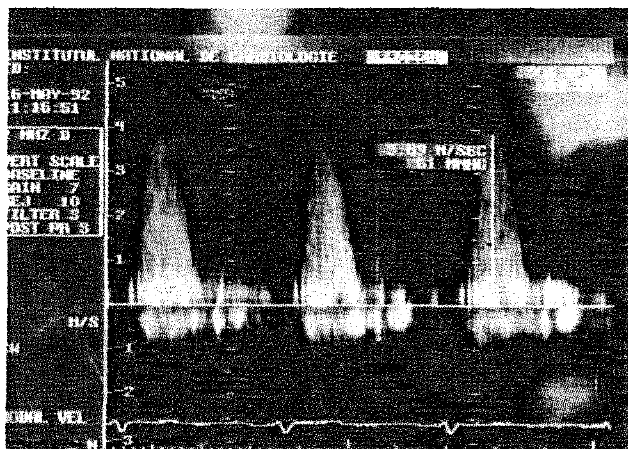


Fig. 25. – Înregistrare Doppler continuu din fosa suprasternală la un bolnav cu stenoză aortică. Velocitatea maximă este de 3,89 m/s, deci gradientul instantaneu este de $4 \times 3{,}89^2 = 61$ mmHg.

Criterii ecocardiografice şi Doppler pentru aprecierea severităţii stenozei aortice

Criteriu	*Grad*	
	Moderată	*Severă*
Aria valvulară	0,74–1,4 cm^2	< 0,75 cm^2
Velocitate instantanee	3,5–4,4 m/s	> 4,5 m/s
Gradient de vârf	50–79 mmHg	> 80 mmHg
Gradient mediu	35–44 mmHg	> 45 mmHg

mare şi gradient mediu de 45 mmHg. Stenoza aortică moderată este apreciată dacă aria valvulară este între 0,75–1,4 cm^2, velocitatea instantanee este între 3,5–4,5 m/s, gradientul de vârf între 50–80 mmHg cu un gradient mediu de 35–45 mmHg. Sub aceste valori stenoza aortică este evaluată ca uşoară. Dacă volumul VS şi debitul sistolic sunt scăzute, stenoza este subestimată. Se pot utiliza şi agenţi farmacodinamici ca nitritul de amil, agenţi inotropi pozitiv pentru evaluarea severităţii leziunii.

Examenul Doppler color nu este util în evaluarea stenozei aortice. Asocierea cu alte leziuni valvulare este uşor de precizat prin examenul ecocardiografic.

Cateterismul cardiac şi coronarografia. Diagnosticul de stenoză aortică poate fi făcut clinic, iar aprecierea severităţii se poate face cu un grad mare de precizie prin datele clinice şi prin investigaţiile neinvazive (în special ecocardiografice şi Doppler); în practică cateterismul cardiac nu este în mod obişnuit necesar pentru diagnostic şi aprecierea severităţii leziunii.

Cateterismul cardiac este indicat la bolnavii cu stenoză aortică dacă există discordanţă între datele clinice ce pledează pentru o stenoză severă şi explorările neinvazive care nu confirmă aceste aprecieri.

Dacă se pune indicaţia de intervenţie chirurgicală, cateterismul cardiac şi angiografia coronariană devin necesare la bolnavii cu stenoză aortică şi angină pectorală şi la bolnavii peste 50 ani, chiar dacă nu au angină pectorală.

În cazul intervenţiei chirurgicale şi înlocuirii valvei aortice cu o proteză, în aceeaşi şedinţă operatorie se va rezolva şi eventuala leziune a arterelor coronare.

Cateterismul cardiac măsoară gradientul transvalvular, diferenţa dintre presiunea în aortă şi presiunea din VS cu ajutorul cateterului introdus în VS (nu totdeauna acest lucru este posibil) şi permite calcularea ariei valvulare cu ajutorul formulei Gorlin.

$$\text{Aria valvei aortice (cm}^2) = \frac{\text{Debitul prin aortă}}{44,5\sqrt{\text{Gradientul mediu}}}$$

Cateterismul apreciază de asemenea presiunea telediastolică din ventriculul stâng, indicator al performanţei ventriculului (normal maxim 12 mmHg).

Coronarografia arată prezenţa sau absenţa leziunilor coronariene.

STENOZA AORTICĂ SUPRAVALVULARĂ ŞI SUBVALVULARĂ

Stenoza aortică supravalvulară este congenitală şi este produsă de un inel constrictiv fibros la marginea superioară a sinusului Valsalva deasupra ostiilor arterelor coronare. Este o formă minoră a hipoplaziei aortei. Se asociază cu sindromul Williams (copii cu facies elfin înapoiaţi mintal, cu hipervitaminoză D şi hipercalcemie, la care se pot asocia stenoze arteriale pulmonare distale, stenoze valvulare pulmonare, insuficienţă aortică).

La auscultaţie stenoza supravalvulară seamănă cu stenoza aortică valvulară, dar lipseşte clicul sistolic de ejecţie. Examenul radiologic nu arată dilataţia aortei ascendente, iar diagnosticul se face ecocardiografic (fig. 24 *B*) şi prin cateterism cardiac.

Stenoza aortică subvalvulară fibromusculară este produsă de un inel fibros sau diafragm de diferite mărimi, inserat la câţiva milimetri sub valvele aortice. Reprezintă 8–10% din stenozele aortice congenitale. Se asociază cu insuficienţa aortică şi chiar cu stenoza aortică valvulară provocată prin leziuni ale jetului sanguin produs de obstacol.

Clinic, lipseşte clicul de ejecţie, insuficienţa aortică este frecventă, iar aorta ascendentă poate fi dilatată. Diagnosticul se precizează prin examenul ecocardiografic (secţiune longitudinală parasternală – fig. 24 *A*). Tratamentul constă în excizia chirurgicală a inelului sau diafragmului. Uneori aceasta se dezvoltă din nou după câţiva ani.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul stenozei aortice este destul de uşor. Totuşi, cel puţin teoretic dar şi practic, se pot avea în vedere următoarele situaţii:

Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă: suflul sistolic are maximum de intensitate mai jos, în spaţiul III–IV, nu este aşa de intens, se accentuează în ortostatism. De fapt, sunt două sufluri, unul produs de obstacolul subaortic şi unul produs de insuficienţa mitrală. Pulsul carotidian are panta ascendentă normală. Electrocardiograma arată unde Q patologice în derivaţiile inferioare şi laterale. Diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă se face uşor ecocardiografic.

Insuficienţa mitrală, cu interesarea valvei mitrale posterioare, determină un suflu sistolic care poate fi auzit mai bine la bază, pe marginea stângă a sternului şi chiar pe vase mari. Iradierea neobişnuită este produsă de direcţia jetului sanguin spre peretele posterior al aortei (intervine şi fenomenul Coandă de modificare a direcţiei jetului). Pulsul carotidian este normal, iar ecocardiograma evidenţiază de obicei cordaje rupte şi pătrunderea valvei mitrale posterioare în AS. Examenul Doppler color vizualizează direcţia jetului. Insuficienţa mitrală poate coexista cu stenoza aortică.

Defectul septal ventricular: suflul este intens (gradul IV–V) în defectele mici, este însoţit de freamăt şi are maximum de intensitate în spaţiul IV cu iradiere pe toată regiunea precordială. Radiologic circulaţia pulmonară este încărcată, iar ecocardiograma şi examenul Doppler precizează locul şi severitatea defectului.

Suflurile sistolice de debit sunt frecvent întâlnite la copii, adolescenţi, femeile gravide, în anemie, tireotoxicoză. În aceste situaţii zgomotele cardiace sunt normale, suflul nu ocupă toată sistola, intensitatea suflului este de gradul II–III, iar toate investigaţiile, inclusiv ecocardiograma, sunt în limite normale.

ISTORIA NATURALĂ

Istoria naturală a stenozei aortice este foarte variabilă şi depinde de vârsta la care a fost descoperită, de severitatea stenozei, de simptomatologia bolnavului şi de tratamentul aplicat. Leziunea valvulară poate progresa la un bolnav adult cu aproximativ 0,05–0,1 cm^2 pe an.

Ross şi Braunwald revăzând 7 studii publicate privind autopsiile practicate la bolnavii cu stenoză aortică severă arată că speranţa de viaţă a unui bolnav cu stenoză aortică severă este de 5 ani după apariţia anginei, 3 ani după prima sincopă şi mai puţin de 2 ani după apariţia insuficienţei cardiace. La bolnavii asimptomatici moartea subită apare la 3–5% din cazuri.

Bolnavii cu stenoză aortică uşoară (aria 1,5 cm^2) au evoluţie bună. Astfel, din 142 bolnavi urmăriţi la 10 ani, 88% rămân în acelaşi stadiu, 4% devin cu stenoză moderată, iar la 8 s-a înlocuit valva aortică. La 20 ani stenoza aortică rămâne uşoară la 63%, moderată la 15%, iar la 22% s-a înlocuit valva aortică.

Curba de supravieţuire a bolnavilor cu stenoză aortică severă trataţi medical sau chirurgical este redată în fig. 26. Se remarcă din aceste studii efectuate, unul efectuat în America (A) şi unul în Europa (B), o mare diferenţă în supravieţuire în favoarea înlocuirii valvulare la bolnavii cu stenoză aortică severă.

TRATAMENT

Tratamentul medical are importanţă redusă la bolnavii cu stenoză aortică, iar într-o anumită etapă, când apare insuficienţa cardiacă congestivă, utilizarea abuzivă de diuretice poate agrava boala.

Regula este că un bolnav cu stenoză aortică, când devine simptomatic (angor, sincopă, insuficienţă cardiacă) trebuie operat. Până la intervenţie se va face *protecţie pentru endocardita infecţioasă* şi se vor aplica *măsuri generale* privind restricţia de sare şi limitarea eforturilor fizice mari.

Utilizarea nitroglicerinei la bolnavii cu stenoză severă şi angor se va face cu prudenţă. Cu toate că nitroglicerina are efect bun asupra durerii coronariene, ea produce vasodilataţie atât arteriolară cât şi venoasă. Scăderea tensiunii arteriale este contrabalansată prin creşterea debitului cardiac, dar la aceşti bolnavi creşterea debitului nu este posibilă şi atunci ei pot face hipotensiune. Se recomandă ca doza iniţială de nitroglicerină să fie de 2,5 mg (1/2 tab.) şi efectele să fie supravegheate. Mulţi bolnavi pot tolera nitroglicerina fără efecte secundare.

Dacă apar tulburări de ritm se vor trata cu antiaritmice.

Stenoza aortică cu insuficienţă cardiacă congestivă se va trata cu repaus, digitalice şi doze mici de diuretice; nu se vor utiliza vasodilatatoarele. Se va

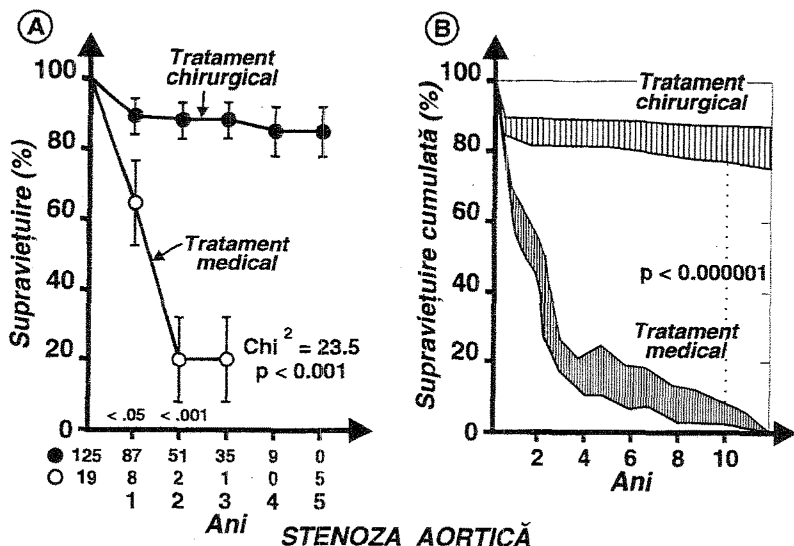


Fig. 26. - Curbă de supravieţuire la bolnavii cu stenoză aortică tratată medical sau chirurgical (înlocuire valvulară).
A. Studiul Schwartz şi colab. (1982) – SUA. B. Studiul Hortskotte şi Loosen (Europa).
Bolnavii trataţi chirurgical prin înlocuire valvulară au supravieţuirea mai bună faţă de bolnavii trataţi medical (după S. Rahimtoola).

avea grijă să nu se scadă volumul sanguin prin exces de diuretice, care agravează rapid starea hemodinamică. Bolnavii cu hipertrofie ventriculară importantă au cavitatea ventriculară mică, iar menţinerea unui debit cardiac adecvat depinde mult de presiunea de umplere crescută, scăderea volumului sanguin având astfel importante efecte negative. La acest grup de bolnavi indicaţia de înlocuire valvulară se va face cu prioritate, chiar în urgenţă, ridicarea barajului aortic permiţând o evoluţie bună.

O problemă apare o pun bolnavii tineri cu stenoză aortică uşoară şi moderată ce vor să facă sport. Riscul în asemenea situaţii nu este bine cunoscut şi nici nu sunt multe studii în acest sens. Se ştie că la tinerii sportivi cu moarte subită în timpul efortului se găsesc de obicei anomalii de coronare, cardiomiopatie hipertrofică şi mai puţine cazuri cu stenoză aortică. Cu toate că lucrurile nu sunt prea clare, în asemenea situaţii se preferă un sfat prudent privind participarea la sportul de performanţă.

Tratamentul chirurgical este indicat la orice bolnav cu stenoză aortică simptomatic.

Bolnavii cu *stenoză aortică severă la care se înlocuieşte valva aortică au* o ameliorare semnificativă, atât imediat cât şi tardiv, privind funcţia ventriculară şi regresia hipertrofiei ventriculare.

La bolnavii cu stenoză aortică severă asimptomatici, deciziile se vor lua la fiecare bolnav în parte. Dacă bolnavul are o viaţă activă din punct de vedere fizic, chiar dacă este asimptomatic şi are stenoză aortică severă, se va lua în

considerație intervenția chirurgicală deoarece riscul sincopei și mai ales al morții subite este mare la acest grup. Dacă bolnavul are o viață sedentară se va urmări la fiecare 3 luni.

O altă categorie de bolnavi sunt cei simptomatici, dar la care stenoza aortică este moderată și nu ar explica simptomatologia importantă. La aceștia se vor căuta și alte cauze (tulburări de ritm, cardiopatia ischemică) ce pot explica simptomele. Vârsta bolnavului nu constituie o contraindicație pentru intervenție.

Ridicarea barajului stenozei se poate face prin *angioplastie cu balon*, de fapt metodă de tratament nechirurgical (de cardiologie intervențională) și prin *înlocuire valvulară*.

Valvuloplastia cu balon este o intervenție nesângerândă efectuată în laboratorul de cateterism cardiac; intervenția este mai puțin folosită decât pentru stenoza mitrală. Se poate utiliza la copii și la tineri cu valve mobile sau la persoane în vârstă, la care riscul operator este crescut. Metoda de angioplastie presupune dilatarea orificiului aortic cu un balon introdus prin artera femurală. Otto și colab. au publicat recent un studiu privind supraviețuirea la 3 ani după valvuloplastia aortică cu balon. Studiul se referă la 674 bolnavi (colectați din 24 centre) cu vârstă cuprinsă între 24–103 ani, 83% din bolnavi având vârsta peste 70 ani. Supraviețuirea la un an a fost de 55%, la 2 ani de 35%, iar la 3 ani de 23% (139 bolnavi).

Înlocuirea valvulară se face cu o proteză metalică, iar la oameni în vârstă peste 65 ani și la femeile tinere care doresc să aibă un copil se folosesc protezele biologice. Riscul operator în centrele bine echipate este de 1–2%.

Dacă bolnavii au și leziuni coronariene asociate, acestea vor fi rezolvate în același timp.

Bolnavii cu funcție ventriculară bună preoperator și alte leziuni cardiace pot relua viața normală în interval de 2–3 luni după operație.

INSUFICIENȚA AORTICĂ

Definiție. Insuficiența aortică este o valvulopatie produsă de cauze multiple ce au drept rezultat închiderea incompletă a valvelor aortice. În diastolă o parte din fluxul sanguin din aortă revine în ventriculul stâng producând dilatația și hipertrofia cavității. Insuficiența aortică poate fi cronică sau acută.

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Frecvența insuficienței aortice pure pe un studiu efectuat de Waller și colab., din 2 980 valve excizate operator este de 4% (128 valve), iar din toate valvulopatiile aortice (1 973 valve excizate) este de 9% (209 valve) din care 73% izolate și 6% asociate cu alte leziuni valvulare (mitrala, tricuspida). Pe un lot de 1 200 cazuri de valvulopatii internate în Clinica de Cardiologie Fundeni pe timp de un an, 361 cazuri aveau insuficiență aortică (30%) din care insuficiență aortică pură 122 cazuri (10,1%) și 239 cazuri (19,9%) asociată cu stenoză aortică sau alte leziuni valvulare.

TABELUL VII

Cauzele principale ale insuficienței aortice

Cauze	*Incidența % într-o serie de 100 bolnavi (Davier, 1980)*
- Reumatism	26
Inflamatorie Spondilită Artrită reumatoidă Sindrom Reiter	8
Dilatația rădăcinii aortei Disecție de aortă Boli de colagen	23
Valve aortice bicuspide	16
Endocardite	21
Alte cauze Prolaps valve aortice Traumatism Sifilis	4
- Cauze neclare	2

Insuficiența aortică poate fi produsă de modificări ale valvelor, de modificări ale aortei sau de modificări atât ale aortei cât și ale valvelor. Cauzele principale ale insuficienței aortice sunt redate în tabelul VII.

Afectarea valvelor aortice reprezintă cauza a aproximativ 75% din insuficiențele aortice pure. Condițiile ce afectează valvele aortice sunt reumatismul articular acut, valvele aortice bicuspide, endocardita infecțioasă pe valve aortice tricuspide sau bicuspide.

Infecția reumatică produce îngroșarea, fibrozarea și retractarea valvelor, cu sau fără comisuri fuzionate. În cazul fuzionării comisurilor apare stenoza aortică sau stenoza asociată cu insuficiență aortică. Marginea valvei este retractată și neregulată. Insuficiența aortică reumatismală este rar izolată; relativ frecvent se asociază cu o stenoză aortică sau cu o leziune mitrală.

Valvele aortice bicuspide. Valvele aortice bicuspide reprezintă cea mai frecventă malformație a valvelor aortice și a doua anomalie congenitală în populația generală. Din 1 797 valve aortice excizate operator 535 (30%) erau valve bicuspide congenital. Informații asupra istoriei naturale a valvelor aortice bicuspide sunt limitate. Bazat pe o serie de 85 necropsii cu bicuspidie aortică la bolnavi între 15–49 ani, Roberts evidențiază 61 cazuri (72%) cu stenoză aortică – cu sau fără regurgitare –, 11 cazuri (13%) cu insuficiență aortică pură și 13 cazuri (15%) cu funcționare normală a valvei aortice. Din cei 11 bolnavi cu regurgitare aortică pură, 8 (9%) aveau endocardită infecțioasă drept bază a regurgitării și numai 3 cazuri (4%) aveau regurgitare pură produsă prin bicuspide. Degenerarea mixomatoasă a valvelor aortice poate fi o cauză rară de insuficiență aortică.

Endocardita infecțioasă poate interesa valvele aortice bicuspide dar și valvele aortice tricuspide producând vegetații și distrucții valvulare. Endocardita infecțioasă produce cel mai frecvent insuficiență aortică acută.

Modificarea aortei. Insuficiența aortică poate apărea ca rezultat al modificării numai a aortei ascendente, valvele aortice având aspect normal. Afectarea aortei ascendente constituie a doua cauză (vezi tabelul VII) ce produce insuficiență aortică pură. Aorta ascendentă poate fi afectată de 4 procese: *sindromul Marfan, disecția de aortă, sifilis* sau *alte aortite* și *traumatismul toracic* (fig. 27).

Dilatarea aortei (sindrom Marfan sau disecția de aortă ascendentă) tracționează inelul valvelor și chiar dacă valvele aortice sunt normale ele nu ajung să se coapteze în diastolă.

În ultimul timp a apărut noțiunea de insuficiență aortică „normală"; aceasta este evidențiată numai la examenul Doppler, dar valvele aortice și aorta sunt normale. Este o formă minimă, nu se ascultă nici de urechile experimentate și probabil exprimă micile neregularități normale ale marginei libere a valvelor aortice care fac ca în diastolă să nu se închidă perfect. În practica medicală se poate crea oarecare confuzie, de aceea se va menționa că este descoperită numai la examenul Doppler.

Valvele aortice sunt normale și în insuficiența aortică asociată cu defectul septal ventricular (sindromul Laubry și Pezzy). Aici valvele aortice sunt secționate de jetul sanguin prin defectul ventricular.

Interesarea atât a valvelor aortice cât și a aortei se întâlnește în *spondilita anchilozantă.* Procesul patologic cuprinde aorta – partea sinusală (ca în sindromul Marfan), porțiunea proximală a segmentului tubular (ca în lues), valvele

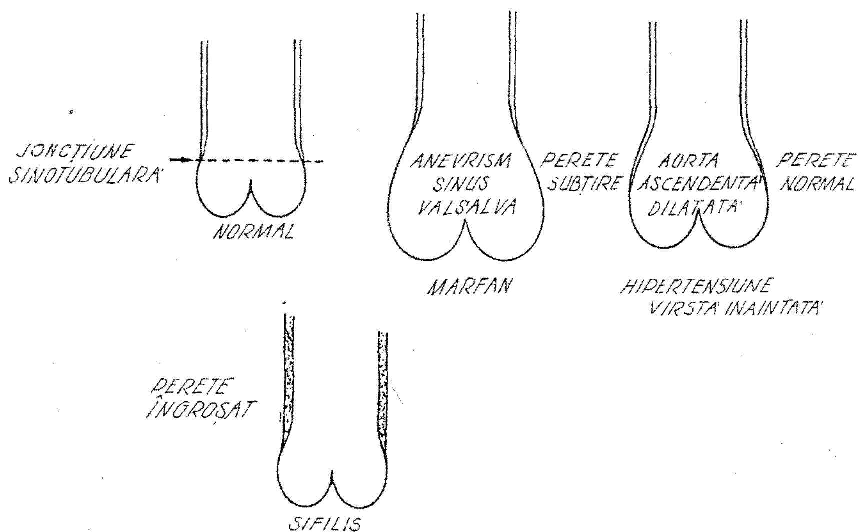


Fig. 27. – Schemă reprezentând cauze diferite de insuficiență aortică. Valvele aortice sunt normale, dar este modificată aorta (după Roberts).

aortice, porțiunea bazală a septului și valva mitrală anterioară. Valvele aortice sunt îngroșate și retractate.

Consecințele anatomice ale regurgitării aortice sunt dilatația și hipertrofia excentrică a VS (ulterior și a AS) și a aortei. Dilatația VS ajunge la cele mai mari dimensiuni întâlnite numai în cardiomiopatii dilatative. Fibrele musculare sunt elongate și hipertrofiate, masa ventriculară ajungând la valori ce depășesc uneori chiar stenozele aortice severe.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia insuficienței aortice este dominată de mărimea volumului sanguin regurgitat din aortă spre VS în diastolă și de faptul dacă insuficiența este cronică sau acută.

Cantitatea de sânge care revine în VS în diastolă poate ajunge până la 60–70% din volumul ejectat. *Volumul sanguin regurgitat* depinde de mai mulți factori:

1. Mărimea orificiului valvular în diastolă.
2. Rezistența vasculară periferică (rezistența scăzută diminuează regurgitarea, pe când o rezistență vasculară crescută crește regurgitarea).
3. Frecvența cardiacă (bradicardia favorizează creșterea volumului regurgitat, iar tahicardia – prin timpul diastolic mai scurt – scade volumul regurgitant).
4. Proprietățile diastolice ale VS (în insuficiența aortică cronică ventriculul se dilată treptat și poate primi în diastolă un volum mare, iar în insuficiența aortică acută VS nu are timp să se dilate și va primi un volum mai mic, în schimb presiunea diastolică va crește mult, ducând la creșterea presiunii retrograd în patul vascular pulmonar și la edem pulmonar).

Relația între presiunea și volumul ventricular stâng în condiții normale și patologice este redată în figura 28.

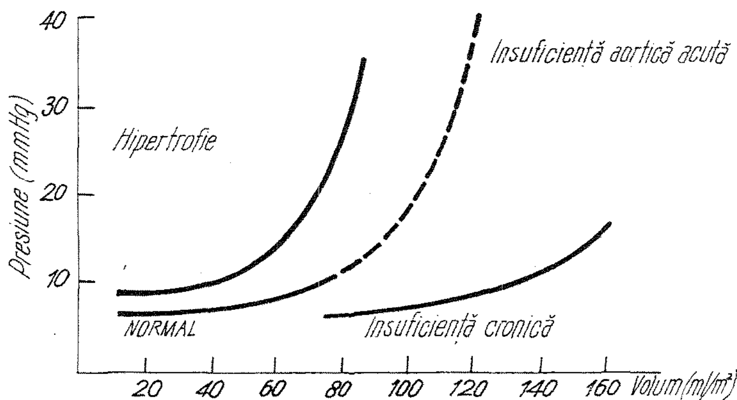


Fig. 28. – Relația presiune–volum în ventriculul stâng la subiecții normali, la bolnavii cu hipertrofie ventriculară, la bolnavii cu insuficiență aortică acută și la bolnavii cu insuficiență aortică cronică.

La bolnavii cu insuficiență aortică cronică modificarea importantă este a volumului ventricular și mai puțin importantă este modificarea presiunii, iar la bolnavii cu insuficiență aortică acută, presiunea este mult modificată și volumul mai puțin.

În insuficiența aortică cronică VS are timp să se adapteze la volumul diastolic crescut, fenomen oarecum asemănător cu insuficiența mitrală. Dar în insuficiența mitrală VS se golește într-o cavitate (AS) cu presiune mică, pe când în insuficiența aortică VS se golește într-un vas cu presiune crescută. Ventriculul stâng se golește mai bine în insuficiența mitrală, pe când în insuficiența aortică crește mult volumul telediastolic ventricular ca fenomen de compensație. *Ventriculul se adaptează* la volumul crescut *prin dilatație și hipertrofie* menținând în limite normale raportul dintre presiunea pereților și raza cavității, tensiunea parietală și grosimea telediastolică. Ca și la stenoza aortică, hipertrofia ventriculului menține în limite normale stresul parietal ventricular modificat prin creșterea volumului și a presiunii intraventriculare.

Funcția sistolică ventriculară nu este modificată în formele ușoare de insuficiență aortică, iar în formele moderate și severe crește atât volumul telesistolic cât și volumul telediastolic, crește volumul sanguin ejectat, iar fracția de ejecție se menține în limite normale sau ușor crescute. Creșterea volumului sanguin ejectat, a volumului bătaie, conduce la apariția sindromului hiperkinetic cu pulsații arteriale ample, tensiune arterială sistolică crescută, tahicardie. Când funcția ventriculară scade, crește și mai mult volumul ventricular telediastolic, iar debitul sistolic și fracția de ejecție încep să scadă. Diametrul ventricular telediastolic peste 55 mm (determinat Eco) și fracția de ejecție sub 45% constituie indici de prognostic rezervat perioperator și postoperator. La efort prin scăderea fracției de regurgitare și prin vasodilatație periferică comportarea bolnavilor cu insuficiență aortică moderată sau chiar severă este bună. Acest fenomen explică lunga supraviețuire a acestei categorii de bolnavi. Studiile efectuate prin angiografie cu radionuclizi la bolnavii cu insuficiență aortică severă au arătat că bolnavii asimptomatici cu fracția de ejecție normală în repaus, la efort peste 50% din bolnavi își cresc fracția de ejecție. Acești bolnavi au un prognostic bun. La efort se reduce atât volumul telediastolic cât și volumul telesistolic (ca la sportivii antrenați) indicând o bună stare inotropică a miocardului. Scăderea volumului diastolic scade *wall stress*-ul ventricular, ceea ce are efect pozitiv asupra consumului de oxigen. Restul de 50% din bolnavii supuși la efort a căror fracție de ejecție rămâne nemodificată sau scade au prognostic prost (supraviețuirea redusă la 5 ani). Prin studiul răspunsului la efort al acestor bolnavi se obține: a) detectarea anomaliilor latente ale funcției ventriculare; b) determinarea timpului optim pentru înlocuire valvulară; c) evaluarea prognosticului operator și postoperator.

Fracția de ejecție la efort la bolnavii cu insuficiență aortică depinde de 2 factori: starea funcțională a miocardului la repaus și modificarea rezistenței periferice.

Funcția diastolică este normală. La bolnavii cu hipertrofie ventriculară mai pronunțată, la care se adaugă și un grad de ischemie miocardică, umplerea ventriculară și relația presiune–volum în diastolă pot fi modificate.

La bolnavii cu insuficiență aortică chiar formă severă, asimptomatici, evidențierea unor parametrii cât mai preciși ai funcției ventriculare care să definească subseturi de bolnavi cu diferite grade de risc încă nu e clar. Rămân

ca parametri buni: simptomatologia, diametrul sistolic al ventriculului stâng și fracția de ejecție.

Circulația coronariană în insuficiența aortică în absența leziunilor stenozante coronarian este normală. În formele severe la care tensiunea arterială diastolică este mult scăzută și presiunea telediastolică în VS este crescută, debitul coronarian poate fi compromis.

Insuficiența aortică acută. Apariția bruscă a insuficienței aortice „surprinde" VS cu un volum diastolic crescut. În această situație VS nu are timp să se hipertrofieze și nici să se dilate, deci va crește mult presiunea telediastolică atingând valori mari, de 40–60 mmHg și chiar mai mult. Presiunea telediastolică crescută se va reflecta retrograd în AS și venele pulmonare putând produce edem pulmonar.

Insuficiența aortică acută poate surveni și la bolnavi cu insuficiență aortică cronică, situația în care starea bolnavului deja cunoscut cu leziune valvulară, se agravează brusc. Agravarea poate apărea în timpul evoluției unei endocardite infecțioase sau la un bolnav cu sindrom Marfan și insuficiență aortică, care dezvoltă disecție de aortă. Creșterea presiunii diastolice în VS poate ajunge să egalizeze sau să depășească presiunea diastolică din aortă, situație care produce diminuarea până la dispariție a suflului diastolic de insuficiență aortică. Cum acești bolnavi sunt în stare foarte gravă, lipsa suflului diastolic poate întârzia precizarea unui diagnostic corect. Una din cheile de diagnostic este oferită de circulația pulmonară foarte încărcată cu aspect de fluture al hilurilor pulmonare (edem pulmonar).

TABLOU CLINIC

Simptome. Bolnavii cu insuficiență aortică moderată rămân asimptomatici mulți ani și pot fi descoperiți ca având insuficiență aortică la un examen medical efectuat cu diverse ocazii (recrutare, căsătorie etc.) sau la un examen medical ocazionat de altă suferință. Bolnavii cu insuficiență aortică ușoară pot rămâne asimptomatici toată viața desfășurând activitate fizică normală. Afecțiunea progresând (ritmul de progresie nu este cunoscut, deoarece la acest proces contribuie foarte mulți factori) pot apărea simptome care să atragă atenția asupra bolii. Primele simptome pot fi atipice ca transpirație excesivă, dureri precordiale episodice, palpitații. Unii bolnavi se plâng de palpitații, de bătăi puternice ale inimii și de pulsații exagerate ale arterelor carotide. Aceste fenomene sunt produse de debitul bătaie crescut și de tahicardie.

Cele mai importante simptome sunt dispneea de efort, astenia și durerile anginoase.

Dispneea de efort este un simptom comun și apare la peste 80% din bolnavii cu insuficiență aortică severă. Dispneea este explicată de doi factori, creșterea presiunii capilare pulmonare și scăderea fracției de ejecție la efort, datorită unui ventricul ce devine ineficient. Progresia și severitatea dispneei sunt evaluate printr-o anamneză amănunțită. Este important să se precizeze nivelul de efort la care apare dispneea și un eventual moment al agravării sale.

Angina pectorală este mult mai rară față de bolnavii cu stenoză aortică. Angina în insuficiență cronică este produsă prin ischemia miocardică relativă

datorită creşterii muncii ventriculare şi a masei ventriculare şi uneori prin scăderea fluxului coronarian. Ea poate fi explicată şi prin leziuni stenozante coronariene asociate. De multe ori, existenţa leziunilor coronariene stenozante nu poate fi eliminată decât prin coronarografie, în special la bolnavii peste 50 ani.

Astenia este frecventă în insuficienţa aortică şi poate fi interpretată ca fenomen incipient de insuficienţă ventriculară stângă.

Alte *simptome nespecifice* ca sincopa, dureri abdominale, cefalee sunt rare.

Examenul fizic. Diagnosticul insuficienţei aortice în formele moderate şi severe este relativ uşor şi se bazează pe semnele periferice (pulsaţia exagerată a arterelor vizibile sau palpabile) şi semnele cardiace (suflu diastolic caracteristic).

Semnele periferice clasice pot fi constatate la toate arterele, prin pulsaţii ample şi rapid depresive *(„celer et altus")*; ele reflectă debitul sistolic crescut.

Cel mai uşor de observat sunt arterele carotide care au pulsaţii ample, uneori se observă mişcarea ritmică a capului, sincronă cu pulsul (semnul Alfred de Musset), pulsaţii ample ale braţului când este apucat de mâna examinatorului (semnul ciocanului cu apă). Examenul fizic poate evidenţia la unele cazuri aspectul de Marfan cu extremităţi lungi, torace plat, arahnodactilie.

Frecvenţa cardiacă este regulată, ritmul este sinusal; rar bolnavii cu insuficienţă aortică au fibrilaţie atrială. Tensiunea arterială sistolică este crescută şi tensiunea diastolică este scăzută în formele de insuficienţă aortică moderată şi severă. Uneori, tensiunea arterială diastolică ajunge la valori de 30–20 mmHg şi chiar mai puţin, constituind un indice de severitate. În insuficienţa aortică uşoară tensiunea arterială este normală. Tensiunea arterială la membrele inferioare este mai mare ca tensiunea arterială la braţe cu 30–50 mmHg (normal 10–20 mmHg).

La examenul cordului, şocul apexian este deplasat inferior şi lateral şi este amplu la palpare.

La auscultaţie se remarcă zgomotul 1 diminuat (valvele mitrale se închid mai precoce), clic sistolic vascular produs de dilataţia aortei ascendente, zgomotul 2 este normal dar poate fi diminuat dacă valvele se calcifică şi devin imobile. Zgomotul 3 prezent reflectă creşterea volumului şi a presiunii telediastolice a ventriculului stâng.

Auscultaţia evidenţiază cel mai important element de diagnostic: suflul diastolic. Suflul diastolic se aude pe marginea stângă a sternului în spaţiul III–IV (uneori până la apex), are caracter „dulce şi aspirativ" descrescendo, intensitate înaltă şi începe imediat după zgomotul II. Uneori are un caracter particular, muzical, produs de vibraţia valvelor (ruptura valvelor sau prezenţa de vegetaţii). În formele uşoare, suflul diastolic se aude mai bine în decubit lateral stâng, în şezut sau în ortostatism, cu toracele flectat înainte. Suflul poate ocupa toată diastola în formele severe (cu funcţie diastolică ventriculară bună) sau poate ocupa prima parte a diastolei.

La apex se poate ausculta un suflul diastolic de tonalitate joasă, în presistolă, numit şi uruitura Flint (Austin Flint). Acest suflu este produs printr-o stenoză mitrală relativă realizată de închiderea valvei mitrale de către jetul diastolic din aortă şi de vibraţiile valvei mitrale. Uruitura Flint trebuie diferenţiată

de uruitura diastolică produsă de stenoza mitrală organică (care se asociază cu întărirea zgomotului 1 și eventual clacment mitral).

La majoritatea bolnavilor cu insuficiență aortică se ascultă și un suflu sistolic în zona de ascultație a aortei, produs de debitul sistolic crescut prin orificiul aortic numit suflu sistolic de însoțire. Nu totdeauna este ușor de deosebit la ascultație de o stenoză aortică organică asociată.

Diagnosticul diferențial al suflului diastolic se face cu suflul diastolic produs de insuficiența pulmonară (uneori pot coexista). Insuficiența pulmonară apare la bolnavii cu hipertensiune pulmonară secundară sau primitivă și după valvulotomie pulmonară pentru stenoză pulmonară. Suflul este câteodată mai aspru, nu se însoțește de semne periferice, de obicei nu iradiază și se însoțește de zgomotul 2 întărit în factorul pulmonarei.

EXPLORĂRI

Electrocardiograma reflectă hipertrofia ventriculului stâng de tip „diastolic" cu complexe QRS de amplitudine mare (indicele Sokolov-Lyon peste 35 mm, unda R în derivație a VL > 15 mm), axa electrică deviată la stânga, dilatație de AS și mai puțin modificări de fază terminală (fig. 29). Rar apar tulburări de ritm sau tulburări de conducere.

Fonocardiograma înregistrează suflul diastolic „lipit" de zgomotul 2, iar pulsul carotidian are panta ascendentă rapidă și incizura dicrotă ștearsă (fig. 30). Uneori, pulsul carotidian apare cu două vârfuri – „puls bisferiens". În prezența și a unui suflu sistolic aortic de însoțire dacă panta ascendentă a pulsului carotidian este lentă cu timpul de semiascensiune crescut, diagnosticul este de dublă leziune aortică (stenoză și insuficiență aortică).

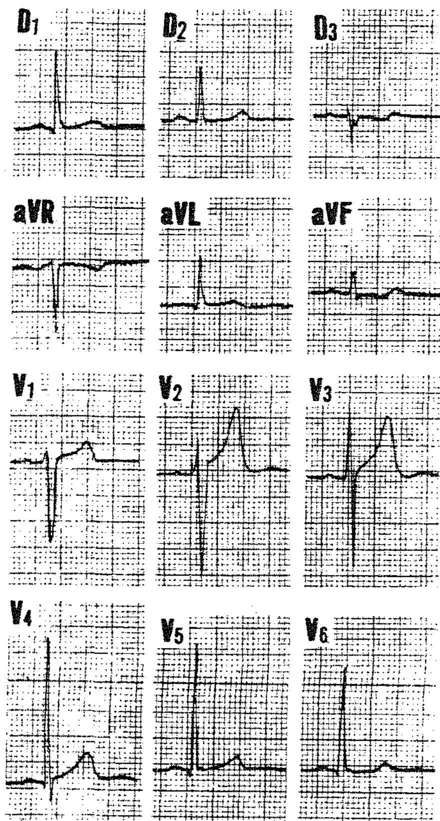


Fig. 29. – Electrocardiograma în insuficiența aortică moderată. Ritmul este sinusal, axa QRS +20°, indicele Sokolov = 44 mm.

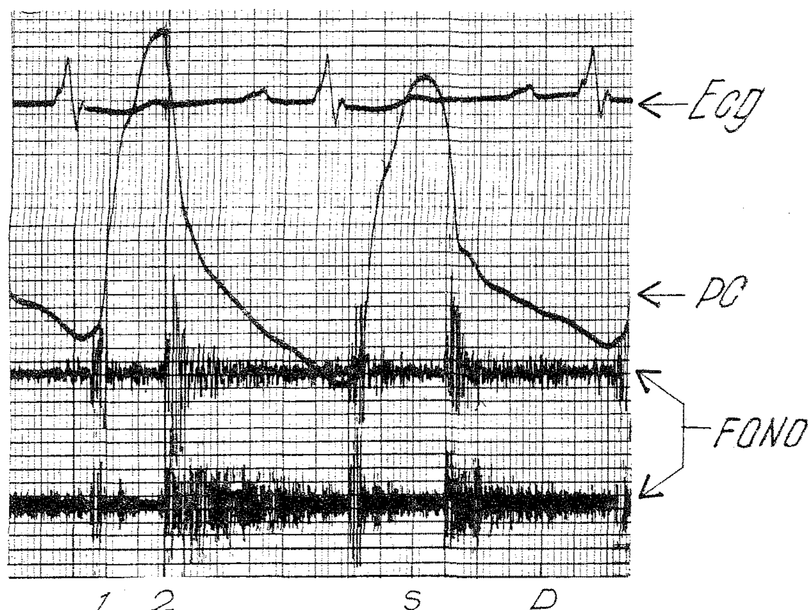


Fig. 30. – Fonocardiograma (fono) și pulsul carotidian (PC) în insuficiența aortică. Diastola (D) este ocupată de un suflu descrescendo imediat după zgomotul 2 (2). PC are *panta ascendentă* abruptă și incizura dicrată ștearsă. S = sistola.



Fig. 31. – Radiografie toracică postero-anterioară la un bolnav cu insuficiență aortică înainte (*A*) și la 1 an de la protezarea valvulară aortică. Ventriculul stâng și aorta ascendentă sunt mult dilatate (*A*). După operație, aorta și ventriculul stâng au dimensiuni reduse (*B*).

Examenul radiologic. Examenul radiologic relevă dilatarea ventriculului stâng și a aortei ascendente. El este important în urmărirea evoluției bolii și în aprecierea diminuării aortei și VS după intervenția chirurgicală de protezare

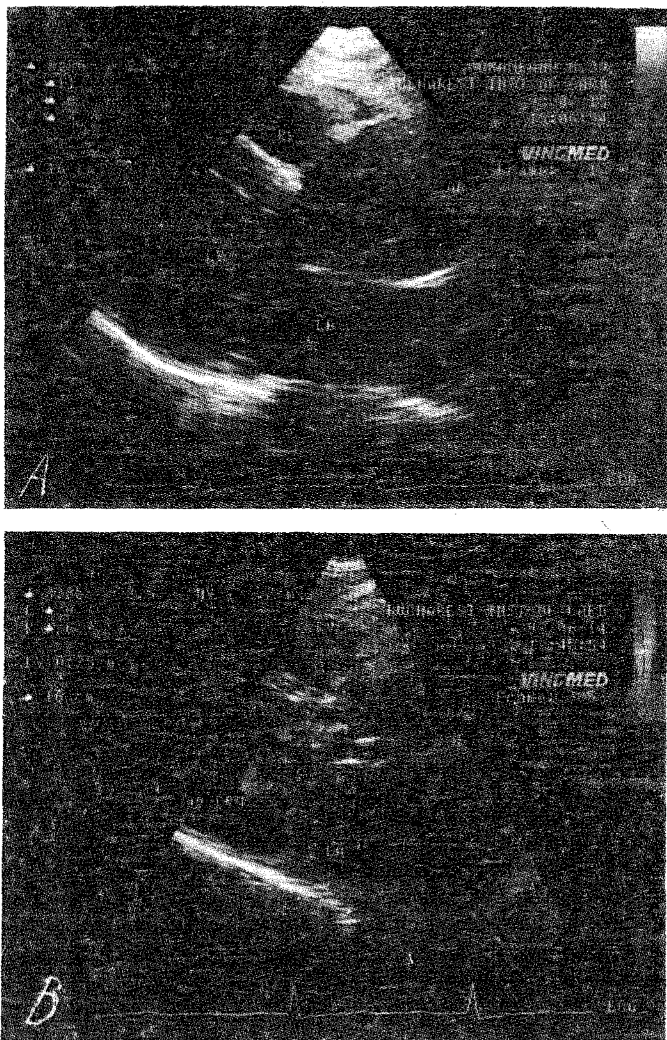


Fig. 32. - Insuficiența aortică.
A. Ecocardiografia bidimensională secțiune longitudinală parasternală la un bolnav cu insuficiență aortică produsă prin disecția aortei ascendente (Ao). Ao este dilatată (62 mm) cu ecou linear în lumen (săgeata). *B.* Eco-Doppler *color la un bolnav cu stenoză mitrală și insuficiență* aortică. Se remarcă jetul de regurgitare aortică cu direcție paralelă cu valva mitrală. LA = atriul stâng, LV = ventriculul stâng, RV = ventriculul drept.

valvulară aortică (fig. 31 *A*, *B*). Calcificări aortice sunt uneori observate la nivelul butonului aortic.

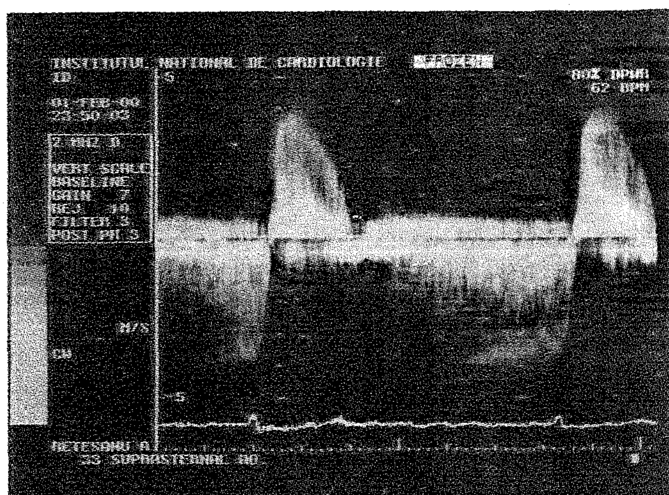


Fig. 33. – Examen Doppler spectral la un bolnav cu stenoză şi insuficienţă aortică. Transductor de 2 MHz fără imagine, plasat în fosa suprasternală. Deasupra liniei de zero semnalul Doppler este al stenozei aortice, iar dedesubtul liniei de zero semnalul Doppler este al insuficienţei aortice.

Ecocardiografia evidenţiază modificările anatomice ale valvelor aortice, ale aortei, dimensiunea VS şi apreciază severitatea regurgitării.

În *modul* M se măsoară dimensiunea sistolică şi diastolică a VS şi se notează vibraţii de frecvenţă înaltă ale valvei mitrale anterioare (flutter valvular). Studiile ecocardiografice înainte şi după operaţie au sugerat că diametrul sistolic mai mare de 55 mm identifică un subgrup de bolnavi cu risc crescut. Prin *ecocardiografia bidimensională* se vizualizează valvele aortice şi aorta ascendentă, contribuind la precizarea etiologiei (ruptură valvulară, vegetaţii, valve aortice bicuspide, dilataţia aortei şi eventual disecţia de aortă) (fig. 32 *A*). În mod curent ecocardiografia apreciază grosimea pereţilor, volumul sistolic, volumul diastolic, masa ventriculară şi stresul ventricular sistolic şi diastolic. Examenul Doppler spectral (fig. 33) şi examenul Doppler color (fig. 32 *B*) pot contribui la cuantificarea regurgitării.

Prin *examenul Doppler color*, în funcţie de lungimea şi grosimea jetului regurgitant, se apreciază severitatea insuficienţei aortice în patru grade. Regurgitarea poate fi apreciată şi prin evidenţierea fluxului retrograd în aorta toracică şi aorta abdominală.

Cateterismul cardiac la un bolnav cu insuficienţă aortică nu este necesar pentru diagnostic decât dacă se are în vedere intervenţia chirurgicală de protezare valvulară şi bolnavul are vârsta peste 50 ani sau are dureri anginoase. În aceste împrejurări, pe lângă datele obişnuite, se va efectua şi coronarografia.

La cateterismul cardiac se măsoară presiunea sistolică şi telediastolică din VS, presiunile de aortă şi se evaluează funcţia ventriculară. Prin injectarea substanţei de contrast în aorta ascendentă se apreciază cel mai corect gradul şi severitatea regurgitării aortice.

INSUFICIENȚA AORTICĂ ACUTĂ

Insuficiența aortică acută poate fi produsă de ruptura valvulară (endocardită infecțioasă pe valve normale sau afectate anterior, traumatism toracic), de dilatația bruscă a inelului aortic (în disecția de aortă ascendentă), de ruptura unui sinus Valsalva în VS sau de dezlipirea unei proteze.

În aceste condiții, în mod brusc, VS primește un volum mare de sânge care revine din aortă. Ventriculul nu are timp să se adapteze prin dilatare și hipertrofie și în aceste condiții crește mult presiunea telediastolică, ajungând la valori de 40–60 mmHg. Presiunea telediastolică crescută se reflectă rapid în AS și retrograd în venele pulmonare. Aceste elemente explică de ce bolnavii cu insuficiență aortică acută au imediat, de cele mai multe ori brusc, simptome de insuficiență ventriculară stângă, dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și edem pulmonar acut.

Semnele fizice sunt ale debitului cardiac scăzut și ale insuficienței cardiace stângi. Bolnavul are cianoză și extremități reci, este tahicardic, iar tensiunea arterială este scăzută, fără tensiune diferențială mare. La auscultație semnul cel mai important este zgomotul de galop protodiastolic sau de sumație. Suflul diastolic aortic este scurt, de intensitate mică și uneori se aude cu dificultate datorită diastolei scurte și creșterii rapide a presiunii telediastolice în VS. Pulmonar se ascultă raluri de stază.

Insuficiența aortică acută survine uneori la un bolnav cu insuficiență aortică preexistentă, de obicei în timpul endocarditei infecțioase. Agravarea bruscă a stării clinice sugerează insuficiența aortică acută, dar tabloul clinic este mixt: semnele insuficienței aortice cronice persistă, dar suflul diastolic devine mai scurt, tensiunea arterială scade și apar semnele și simptomele edemului pulmonar.

Electrocardiograma este normală în insuficiența aortică acută. Poate apărea un bloc AV total produs de un abces al inelului aortic la bolnavii cu endocardită infecțioasă. La examenul radiologic cordul este de dimensiuni normale, dar circulația venoasă pulmonară este mult încărcată, cu aspect de edem pulmonar. Hilurile pulmonare sunt mari, stufoase.

Ecocardiografia, de cele mai multe ori, este prima metodă cu care descoperim boala. Ventriculul stâng nu este dilatat, valvele mitrale au flutter pe partea diastolică. Cel mai important semn în modul M-Eco este închiderea precoce a valvelor mitrale, înainte de vârful R al complexului QRS. Se pot evidenția vegetații valvulare, ruptura valvelor, iar la examenul Doppler color jetul de regurgitare. Dacă etiologia insuficienței aortice acute este disecția de aortă, diagnosticul se pune prin dilatația aortei ascendente și ecouri lineare în lumenul aortei, produse de intima disecată. Evaluarea acestor bolnavi se face cel mai bine cu ajutorul ecocardiografiei transesofagiene.

Cateterismul cardiac în insuficiența aortică acută înregistrează o marcată creștere a presiunii telesistolice în VS până la valori de 40–60 mmHg. Este crescută, de asemenea, presiunea în AS și capilarul pulmonar.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al insuficienței aortice se face cu insuficiența pulmonară, cu unele forme de canal arterial permeabil, cu stenoză tricuspidiană și cu sinusul Valsalva rupt.

Insuficiența pulmonară este afecțiunea cu care se face cel mai frecvent diagnosticul diferențial. Suflul de insuficiență pulmonară este uneori aspru, dar de cele mai multe ori cele două sufluri nu se pot deosebi clar. Insuficiența pulmonară apare în hipertensiunea arterială pulmonară primară sau secundară, astfel încât se vor găsi și alte semne de hipertensiune pulmonară.

Insuficiența aortică și insuficiența pulmonară pot coexista la același bolnav, în special la bolnavii cu valvulopatii mitrale.

În *stenoza tricuspidiană* uruitura diastolică nu este așa aspră ca în stenoza mitrală, iar zona de auscultație este spațiul al IV-lea parasternal stâng; de aceea, uneori, se pune diagnosticul greșit de insuficiență aortică. Diagnosticul de insuficiență pulmonară și stenoză tricuspidiană se face cu ușurință ecocardiografic.

În caz de *canal arterial permeabil*, suflul este continuu (și nu sistolic și diastolic) și se aude în regiunea subclaviculară stângă, iar în *ruptura de sinus Valsalva* suflul are tot caracter continuu, sistolodiastolic și are maximum de intensitate la baza apendicelui xifoid. Diagnosticul este ușurat de înregistrarea fonocardiografică unde se vede că suflul are intensitatea maximă pe zgomotul 2 și de examenul ecocardiografic ce accentuează leziunea.

ISTORIA NATURALĂ. COMPLICAȚII

Insuficiența aortică cronică este de obicei *bine tolerată* pentru o perioadă lungă de timp. Bolnavii cu insuficiență aortică pot duce o viață normală și pot tolera eforturile fizice fără simptome 2–3 decade.

Cea mai importantă complicație este *endocardita infecțioasă*, bolnavii cu insuficiență aortică fiind cei mai expuși la această complicație dintre toți bolnavii cu valvulopatii. *Tulburările de ritm* nu apar așa de frecvent ca în stenoza aortică, dar se pot întâlni fibrilația atrială și aritmie extrasistolică ventriculară, tahicardie paroxistică ventriculară.

Când apar fenomenele clinice de *disfuncție ventriculară stângă* evoluția este rapidă. În 2–3 ani peste 50% din bolnavi exitează.

TRATAMENT

Tratamentul medical este indicat, în primul rând, la bolnavii cu insuficiență aortică, asimptomatici. *Profilaxia endocarditei infecțioase* este un moment terapeutic obligator; ea se efectuează atât pentru intervenții și tratament dentar, cât și pentru orice instrumentare chirurgicală a tractului gastroduodenal sau urinar. *Vasodilatatoarele periferice* se folosesc pentru a încetini progresia dilatării VS și pentru a reduce volumul ventricular telediastolic și telesistolic. Dintre vasodilatatoare se pot administra: hidralazina, nifedipina sau inhibitori ai enzimei

de conversie (captopril, enalapril). Prin scăderea rezistenței periferice, deci a postsarcinii, ventriculul stâng va face un efort mai mic în sistolă. Dacă apar semne minore de insuficiență ventriculară stângă la tratamentul cu vasodilatatoare se pot adăuga diuretice și tonicardiace digitalice.

Tulburările de ritm se pot controla cu digitalice, în caz de fibrilație atrială sau cu mexitil, propafenonă sau cordarone dacă tulburările de ritm sunt ventriculare.

În insuficiența aortică acută tratamentul selectiv este chirurgical. Până la realizarea tratamentului chirurgical, se va monitoriza presiunea arterială și se va folosi *nitroprusiatul de sodiu* pentru scăderea presiunii periferice și a capilarului pulmonar. Edemul pulmonar apărut, va fi tratat cu vasodilatatoare, diuretice și eventual dobutamină. În cazul endocarditei infecțioase, va fi prescris un tratament antibiotic adecvat, tratament ce se va continua și după înlocuirea valvulară. Dacă bolnavul cu insuficiență aortică acută nu are hipotensiune arterială sau edem pulmonar acut se poate temporiza operația continuând tratamentul pentru a controla cât este posibil procesul infecțios. De obicei acești bolnavi au nevoie de înlocuire valvulară destul de repede, în câteva zile sau săptămâni. Dacă insuficiența aortică acută este produsă de disecția de aortă, tratamentul este chirurgical și se va adresa disecției. Bolnavul va fi internat în secția de terapie intensivă cardiacă, se vor administra droguri care scad tensiunea arterială (nitroprusiatul de sodiu, propranololul, nifedipina), se va combate durerea produsă de disecție. Un element esențial îl constituie momentul intervenției chirurgicale, care trebuie efectuată cât mai rapid.

Tratamentul chirurgical constă în înlocuirea valvei aortice cu o valvă artificială (biologică sau metalică); în unele cazuri se pot efectua intervenții reparatorii fără proteză.

Alegerea momentului optim pentru operație este o problemă destul de grea. Au indicație clară pentru înlocuire valvulară bolnavii cu insuficiență aortică cronică simptomatici. La acești bolnavi după operație se obține o netă ameliorare a funcției ventriculare și de multe ori reducerea dimensiunilor cavității.

Dacă bolnavii au funcția VS mult deteriorată și dimensiunea telesistolică peste 55 mm, riscul operator este crescut, iar ameliorarea postoperatorie este mai mică.

Decizia momentului intervenției la bolnavii cu insuficiență aortică importantă, dar fără simptome, rămâne în discuție. Acest subset de bolnavi trebuie urmăriți la fiecare 3 luni pentru a sesiza creșterea rapidă a dimensiunilor cavității și deteriorarea funcției de pompă a ventriculului stâng. Indici utili pentru aprecierea evoluției insuficienței aortice cronice sunt redați în tabelul VIII. Mortalitatea operatorie este de aproximativ 1–4% în funcție de centrul chirurgical și depinde de starea funcțională cardiacă de dinainte de operație, de afecțiunile asociate (pulmonare, renale etc.), de procedeele de protecție miocardică intraoperatorie, de urmărirea și de tratamentul imediat postoperator. Mortalitatea operatorie este mult mai mare dacă intervenția de înlocuire valvulară se face la bolnavii cu endocardită infecțioasă (15–30%).

Se folosesc *valve biologice* pentru bolnavii în vârstă de peste 70 ani, deoarece nu este necesar, ulterior, tratamentul cu anticoagulante (riscul de complicații hemoragice este mai mare după această vârstă). Pentru restul bolnavilor se folosesc *valve metalice*, cu excepția femeilor tinere care doresc să aibă un copil. În această situație se preferă o valvă biologică ce permite

TABELUL VIII

Insuficiența aortică cronică.
Indici pentru aprecierea evoluției

Indice	*Normal*	*Compensată*	*Graniță*	*Decompensată*
D.D. (cm/m²)	< 3,4	< 3,7	3,7–4	> 4
D.S. (cm/m²)	< 2,3	< 2,5	2,5–2,6	> 2,6
F.S. (%)	> 29	> 29	25–29	< 25
D.D./Grosime perete	< 3,7	< 3,8	3,8–4	> 4
Stres sistolic (mmHg)	< 450	< 550	550–600	> 600

D.D. – diametrul diastolic al VS
D.S. – diametrul sistolic al VS
F.S. – fracția de scurtare
Stres sistolic – produsul: presiunea sistolică din VS × D.D./Grosime perete

menținerea unei sarcini normale, iar ulterior, după 8–10 ani, dacă valva se deteriorează, se înlocuiește cu o valvulă metalică.

Intervențiile reparatorii se fac ocazional, când o valvulă este ruptă de un traumatism sau când valvulele sunt normale, iar inelul este dilatat (disecție de aortă, sindrom Marfan). În această situație se repară valvula și dacă inelul este dilatat se reduce inelul valvular sau se excizează o parte din aorta dilatată.

VALVULOPATIILE TRICUSPIDIENE

STENOZA TRICUSPIDIANĂ

Definiție. Stenoza tricuspidiană înseamnă obstacol la trecerea fluxului sanguin din atriul drept în ventriculul drept prin valva tricuspidă, având drept consecințe dilatarea atriului drept și creșterea presiunii în venele cave.

Etiologie. Morfopatologie. Stenoza tricuspidiană este invariabil produsă de leziunea reumatismală a valvelor și numai ocazional este funcțională, ca rezultat al protruziei unei tumori (mixom sau vegetație gigantă) prin orificiul tricuspidian sau al unei debit crescut datorită unui șunt stânga-dreapta la nivel atrial (defect septal atrial mare sau vene pulmonare aberante).

Stenoza tricuspidiană reumatismală cronică se asociază totdeauna cu stenoza mitrală sau cu leziunea aortică. Stenoza tricuspidiană izolată este o raritate și este produsă de sindromul carcinoid. Din 2 428 bolnavi cu valvulopatii, stenoza tricuspidiană a fost întâlnită de noi la 68 bolnavi (2,8%); toți aveau și stenoză mitrală și nu am observat nici un caz cu stenoză tricuspidiană izolată.

Fiziopatologie. Aria normală a orificiului tricuspidian este de 4–7 cm². Fenomene hemodinamice apar când aria diastolică a valvei tricuspide este mai mică de 2 cm². Stenoza tricuspidiană produce creșterea presiunii în AD și în venele cave cu dilatarea atriului. Nivelul creșterii presiunii în AD depinde de severitatea stenozei. *Apare astfel un gradient de presiune diastolic între AD și VD*, gradient ce crește în inspir prin creșterea fluxului sanguin prin valva tricuspidă și scade în expir.

La o stenoză de 1,2 cm^2, gradientul este peste 10 mmHg. Creşterea presiunii în AD se însoţeşte de congestie venoasă, hepatomegalie şi ascită.

Scăderea fluxului sanguin prin tricuspidă are drept consecinţă scăderea debitului sanguin al VD şi, deci, a fluxului către inima stângă. Cum stenoza tricuspidiană se însoţeşte cel mai adesea cu stenoza mitrală, datorită debitului scăzut prin valva mitrală, semnele stetacustice ale stenozei mitrale vor arăta o stenoză mai puţin severă decât în realitate, iar hipertensiunea pulmonară este mai redusă decât dacă nu ar fi stenoza tricuspidiană asociată.

Creşterea presiunii în AD poate, uneori, în stenozele strânse, să forţeze foramen ovale, ducând la un şunt dreapta-stânga la nivel atrial cu apariţia cianozei (intermitente sau continue).

Tablou clinic. Stenozele tricuspidiene sunt de obicei largi sau moderate şi trec de cele mai multe ori nediagnosticate. Din seria de 68 stenoze tricuspidiene, numai 19 (28%) au fost diagnosticate clinic înaintea examenului ecocardiografic.

Bolnavii cu stenoză tricuspidiană reumatismală au simptomatologia produsă de leziunile inimii stângi (stenoză mitrală, insuficienţă mitrală sau leziuni aortice). Dacă stenoza este strânsă, se pot atribui stenozei tricuspidiene fatigabilitatea (datorită debitului cardiac redus), disconfort în hipocondrul drept (datorită hepatomegaliei) şi edeme periferice. Se pot adăuga şi alte simptome ca anorexie, greaţă, vărsături, eructaţii, produse de congestia venoasă pasivă a tractului gastrointestinal. Mai rar pot apărea lipotimii, dureri precordiale şi cianoză periodică (produsă prin şunt dreapta-stânga prin foramen ovale patent).

Examenul fizic arată, dacă stenoza tricuspidiană este medie (aria < 1,5 cm) sau severă (aria < 1 cm), jugulare turgescente cu unda „a" proeminentă. Uneori, distensia venoasă se poate observa şi la celelalte vene periferice (la braţe). Ficatul este mărit, dureros la palpare, iar ascita şi edemele periferice se observă în formele severe.

Examenul cordului arată mărirea inimii drepte. La auscultaţie, în aria tricuspidei, la baza apendicelui xifoid, se percep semnele stenozei (zgomotul 1 întărit, clacmentul de deschidere al tricuspidei, suflu presistolic şi uruitura diastolică) asemănătoare cu cele ale stenozei mitrale cu care cel mai frecvent se confundă, dar mai estompate. Uruitura diastolică are tonalitatea mai înaltă şi uneori este interpretată ca un suflu diastolic produs de insuficienţa aortică.

Cel mai important element de diagnostic este accentuarea semnelor stetacustice în inspir (semnul Rivero-Carvalho).

Explorări. *Electrocardiograma.* Cel mai adesea, ritmul este sinusal, cu unde P ample în derivaţia D II (hipertrofie atrială dreaptă), iar fibrilaţia atrială poate apărea în cursul evoluţiei bolii. Electrocardiograma va arăta şi alte semne ale leziunilor asociate.

Examenul radiologic. AD dilatat este vizibil în poziţia postero-anterioară pe marginea dreaptă (arcul inferior) şi în poziţia lateral stângă umple triunghiul superior retrosternal.

Dacă stenoza tricuspidiană este izolată, câmpul pulmonar este clar.

Ecocardiograma. Este cea mai bună metodă pentru diagnosticul stenozei tricuspidiene. Se vizualizează valvele îngroşate, cu deschidere redusă, aspect de dom şi dilatarea AD. Prin examenul Doppler spectral se măsoară gradientul diastolic între AD şi VD. Se poate estima şi aria stenozei, utilizând acelaşi principiu ca la stenoza mitrală.

Cateterismul cardiac măsoară gradientul presional și aria stenozei, dar nu este strict necesar pentru diagnostic și indicații terapeutice.

Tratament. *Tratamentul medical.* Profilaxia endocarditei infecțioase se va face cu antibiotice ca pentru orice valvulopatie. Terapia cu diuretice și terapia cu antibiotice se face ca la bolnavii cu stenoza mitrală.

Valvuloplastia cu balon se încearcă în stenozele tricuspidiene sub 2 cm cu valve tricuspide mobile (scara Wilkins sub 8).

Tratamentul chirurgical, recomandat în formele medii și strânse de stenoză tricuspidă, constă în comisurotomie pe cord închis sau pe cord deschis.

Înlocuirea valvei tricuspide se face cu o proteză biologică. Proteza metalică nu se recomandă pentru tricuspidă deoarece se trombozează frecvent, iar riscul emboliilor pulmonare sau paradoxale este crescut.

INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ

Definiție. Insuficiența tricuspidiană reprezintă trecerea anormală a unei părți din volumul sanguin din VD în AD în sistolă, datorită afectării integrității aparatului tricuspidian. Este, de obicei, funcțională.

Etiologie. Morfopatologie. Închiderea normală a valvei tricuspide depinde de integritatea funcțională a inelului valvular, a valvelor, a cordajelor tendinoase, a mușchilor papilari și a miocardului ventricular. Interesarea organică sau funcțională a oricăreia din aceste structuri împiedică valvele să se închidă corect și astfel se produce insuficiență tricuspidiană.

Insuficiența tricuspidiană poate fi deci *organică și funcțională*. Majoritatea insuficiențelor tricuspidiene (tabelul IX) sunt funcționale și apar secundar dilatației VD. Dilatația VD poate fi produsă de cauze ce produc hipertensiune pulmonară (primară sau secundară), de stenoza pulmonară valvulară sau infundibulară, de infarctul ventriculului drept sau displazia ventriculului drept (inclusiv boala Uhl). În aceste situații, valvele și aparatul subvalvular sunt normale, dar datorită dilatării inelului valvular valvele tricuspide nu se mai pot coopta.

Insuficiența tricuspidiană *organică* poate fi produsă de următoarele cauze:

a) Procesul reumatismal, situație în care stenoza tricuspidiană se asociază cu alte leziuni valvulare reumatismale;

b) endocardita infecțioasă ce apare mai des la persoanele care folosesc droguri sau la femeile care își provoacă avorturi;

c) degenerarea mixomatoasă a valvelor tricuspide se asociază și cu afectarea valvei mitrale;

d) sindromul carcinoid produce depozite de țesut fibros, locale sau difuze, pe endocard și valvele inimii drepte;

e) maladia Ebstein – inserarea anormală a valvei tricuspide septale.

Alte cauze de insuficiență tricuspidiană sunt mai rare: tumori ale inimii drepte (mixomul de AD este cea mai frecventă tumoră), fibroza endomiocardică, lupusul eritematos diseminat.

Fiziopatologie. Insuficiența tricuspidiană produce încărcare de volum a VD și dilatare ventriculară. Prin dilatarea ventriculară, inelul tricuspidian se dilată și mai mult, agravând insuficiența tricuspidiană deja existentă.

Etiologia insuficienței tricuspidiene

Funcțională:	– Dilatarea ventriculului drept
	– Hipertensiune pulmonară secundară
	– Hipertensiune pulmonară primară
	– Stenoză pulmonară
	– Infarct al ventriculului drept
	– Displazia ventriculului drept
Organică:	– Reumatismală
	– Sindrom carcinoid
	– Endocardită infecțioasă
	– Degenerare mixomatoasă
	– Maladia Ebstein
	– Lupus eritematos diseminat
	– Fibroză endomiocardică
	– Tumori (mixom)

Creşterea de presiune atât sistolică cât şi diastolică în VD şi AD se va reflecta retrograd în sistemul venei cave, având drept efect afectarea funcțiilor ficatului, edeme periferice şi ascită. Presiunea în AD creşte în inspir şi la efort.

Severitatea insuficienței tricuspidiene depinde de gradul afectării integrității aparatului valvular şi, în special a inelului valvular, de contractilitatea VD şi de impedanța impusă VD de circulația pulmonară.

Dacă funcția sistolică a VD scade, va scădea şi volumul sanguin regurgitat în AD.

Dacă presiunea în circulația pulmonară este normală, regurgitația tricuspidiană este moderată şi bine tolerată. Se ştie că valva tricuspidă poate fi rezecată la unii bolnavi cu endocardită infecțioasă refractară la tratament medical, fără să apară modificări hemodinamice importante.

În situația când presiunea în circulația pulmonară este crescută, gradul regurgitației tricuspidiene va creşte, deoarece ventriculul drept se va goli mai greu în artera pulmonară şi mai uşor în atriul drept.

Tablou clinic. Insuficiențele tricuspidiene uşoare sunt bine tolerate şi sunt descoperite numai la examenul clinic sau ecocardiografic.

În formele moderate şi severe, apar oboseala la efort, edeme periferice, dureri abdominale în epigastru şi hipocondrul drept (datorită hepatomegaliei) exagerate la efort. Bolnavii pot avea anorexie, grețuri şi vărsături, datorită stazei în sistemul venos gastro-intestinal, scăderea în greutate şi subicter. Cianoza periferică apare în formele severe prin scăderea debitului sistemic şi, uneori, prin şunt dreapta-stânga prin foramen ovale patent.

Examenul fizic evidențiază vene jugulare turgescente şi pulsatile, ficatul mărit cu pulsatilitate sistolică uneori vizibilă, dar uşor de sesizat la palpare. Edemele periferice şi ascita apar în formele severe. Examenul cordului arată uneori pulsații vizibile parasternale (spațiul III–IV), matitate precordială crescută. La auscultație, zgomotul 1 este diminuat, zgomotul 2 de obicei întărit prin componenta pulmonară (majoritatea bolnavilor au hipertensiune pulmonară, drept cauză a insuficienței tricuspidiene), zgomotul 3 este totdeauna prezent.

Sistola este ocupată de un suflu holosistolic de intensitate medie, chiar în formele severe, ce se accentuează net în inspir (semnul Rivera-Carvalho). În formele cu regurgitări importante, se poate asculta și un suflu diastolic (prin debit crescut).

Explorări. *Electrocardiograma.* Ritmul poate fi sinusal, dar cel mai adesea este prezentă fibrilația atrială. Axa electrică este deviată la dreapta, AD este dilatat (unda P cu amplitudine crescută peste 2,5 mm), iar VD dilatat (bloc de ramură drept) sau hipertrofiat (unda R amplă mai mare ca unda S în derivația VI). Modificările electrocardiografice sunt legate și de procesul primar care a dus la insuficiența tricuspidiană.

Examenul radiologic reflectă dilatarea AD și a VD și modificările afecțiunii de bază. În poziția posteroanterioară, arcul inferior drept este alungit și bombat, iar în lateral stâng spațiul retosternal este ocupat.

Examenul ecocardiografic și Doppler. Examenul ecocardiografic arată dilatația cavităților drepte și mișcarea paradoxală a septului interventricular. Aceste semne sunt nespecifice și pot fi întâlnite și în alte împrejurări care produc încărcare de volum a cavităților drepte (de exemplu, defectul septal atrial).

Se pot vizualiza vegetațiile valvulare în endocardita infecțioasă, ruptura de cordaje și prolapsul valvular (în cazul degenerării mixomatoase) și, de asemenea, îngroșările valvelor și calcificări, în cazul etiologiei reumatismale. Se poate, de asemenea, aprecia inserția anormală a valvei tricuspide, ca și severitatea leziunii în anomalia Ebstein.

Examenul Doppler spectral și color este cea mai utilă și sensibilă metodă în evidențierea și aprecierea severității insuficienței tricuspidiene. Prin utilizarea largă a acestei metode, s-au evidențiat insuficiențe tricuspidiene „normale" la subiecți indemni de orice afecțiune cardiacă. Cea mai bună secțiune pentru examenul Eco-Doppler color și spectral este secțiunea apicală 4 camere (fig. 10 *B*), dar se poate folosi și secțiunea transversală pentru vasele mari.

Aprecierea severității se face utilizând aceleași criterii ca la insuficiența mitrală (lungimea jetului, raportul între aria regurgitării și aria atriului drept).

Prin prezența insuficienței tricuspidiene se poate calcula presiunea în VD care, în lipsa stenozei pulmonare, este egală cu presiunea din artera pulmonară. Calculul se face prin înregistrarea cu ajutorul examenului Doppler spectral continuu a velocității maxime a insuficienței tricuspide (ce reprezintă gradientul sistolic între ventriculul drept și atriul drept). Prin folosirea ecuației lui Bernoulli simplificată, presiunea în ventriculul drept = $4V_2^2$ (unde V_2 = velocitatea maximă). La această valoare se adaugă cifra 10, ce reprezintă presiunea din AD (valoare arbitrară).

Insuficiențele tricuspidiene ce apar în prezența unei presiuni în VD normale sunt aproape totdeauna organice, pe când insuficiențele tricuspidiene ce apar în prezența unei presiuni în VD crescute pot fi funcționale (cele mai adesea) sau organice.

Cateterismul cardiac. Dacă insuficiența este importantă arată presiune crescută în AD, cu unda „v" amplă. Uneori, în formele severe, curba de presiune din AD seamănă cu cea din VD. Angiografia – cu injecția substanței de contrast înVD (mai rar folosită astăzi) evidențiază trecerea substanței în AD.

Tratament. Insuficienţa tricuspidiană izolată, de orice grad, este relativ bine tolerată. În cazul prezenţei edemelor se vor folosi diuretice şi dacă bolnavii au fibrilaţie atrială, tonicardiace.

Tratamentul de bază se va aplica afecţiunii primare care a produs insuficienţa tricuspidiană. Gradul regurgitării va scădea, de exemplu, după rezolvarea stenozei mitrale care a produs hipertensiunea pulmonară.

În formele severe, se practică anuloplastia tricuspidiană.

VALVULOPATIILE PULMONARE

Valvulopatiile pulmonare sunt cel mai adesea congenitale şi mai rar dobândite.

STENOZELE PULMONARE DOBÂNDITE

Sunt afecţiuni foarte rare. Pot fi produse de sindromul carcinoid ce afectează valvele prin îngroşare şi fibrozare; uneori fibrozarea cuprinde şi tractul de golire al ventriculului drept şi valvele tricuspide. Alte cauze posibile sunt: tumorile protrusive ale VD (fibroame, mixoame), vegetaţiile mari (dar care produc cel mai adesea regurgitări) şi compresiile extrinseci (limfoame mediastinale, tumori pericardice, disecţii de aortă).

Diagnosticul şi investigaţiile (vezi capitolul bolii congenitale). Elementul principal este suflul sistolic de ejecţie în zona de auscultaţie a pulmonarei şi evidenţierea hipertrofiei ventriculare drepte electrocardiografic. Examenul radiologic arată dilatarea arterei pulmonare, circulaţie pulmonară săracă şi poate evidenţia uneori cauze, cum ar fi un proces mediastinal.

Ecocardiografia şi examenul Doppler sunt examinările esenţiale pentru diagnostic.

INSUFICIENŢA PULMONARĂ

Insuficienţa pulmonară poate fi *congenitală* sau *câştigată*. Dacă este câştigată poate fi organică sau funcţională (tabelul X).

Insuficienţa pulmonară organică este rară şi este produsă de cauze cum ar fi endocardita infecţioasă, infecţia reumatică, traumatismul toracic sau valvulotomia pulmonară.

Insuficienţa pulmonară funcţională apare mult mai frecvent şi se întâlneşte la peste 70% din bolnavii cu hipertensiune pulmonară (indiferent de etiologie) sau la bolnavii cu dilataţie idiopatică de arteră pulmonară.

Insuficienţa pulmonară poate apărea şi la subiecţii normali, destul de des. În acest caz, este de intensitate mică, nu produce modificări hemodinamice şi cel mai adesea este recunoscută numai la examenul Doppler.

Bolnavii cu insuficienţă pulmonară funcţională au simptomatologia legată de boala de bază (exemplu, dispnee legată de stenoza mitrală).

TABELUL X

Etiologia insuficienței pulmonare

Câștigată		
	Organică	– endocardită infecțioasă – traumatism toracic – postvalvulotomie pulmonară – disecție artera pulmonară – reumatismală
	Funcțională	– hipertensiune arterială pulmonară – „normală"
Congenitală		– anomalii ale valvelor pulmonare – absența valvelor pulmonare – dilatație idiopatică a arterei pulmonare

Bolnavii cu insuficiență pulmonară organică izolată pot fi asimptomatici pentru mulți ani. Dacă insuficiența pulmonară este severă, produce dilatarea VD și eventual insuficiență cardiacă dreaptă, cu fatigabilitate, dispnee, anorexie etc.

Examenul fizic, dacă apare insuficiența ventriculară, va evidenția semnele congestiei venoase.

La auscultația cordului, zgomotul 2 este întărit, iar zgomotul 3 este prezent la majoritatea cazurilor. După zgomotul 2 urmează un suflu sistolic descrescendo cu maximum de intensitate în spațiul 2–3 intercostal stâng. Suflul se accentuează în inspir și uneori are tonalitate aspră.

Diagnosticul se confirmă prin examenul Eco-Doppler spectral și color. Pentru aprecierea severității se apreciază lungimea jetului regurgitant și grosimea jetului lângă valvele pulmonare.

Diagnosticul diferențial clinic se face cu insuficiența aortică, diagnostic dificil deoarece atât în insuficiența pulmonară cât și în insuficiența aortică, zona de auscultație este cam aceeași. Pentru insuficiența pulmonară pledează zgomotul 2, accentuarea în inspir a suflului și uneori tonalitatea mai aspră. Ecocardiografic și Doppler diferența este ușor de făcut.

Evoluția este legată de afecțiunea de bază, iar *tratamentul este medical.* Profilaxia endocarditei infecțioase cu antibiotice se va face în caz de manevre sau intervenție chirurgicală sau proceduri dentare.

CAPITOLUL IX

MIOCARDITELE

Prof. dr. L. GHERASIM

Definiție. Miocarditele sunt boli inflamatorii acute ale miocardului. Definirea miocarditei însă se face mai precis în termeni histologici, ca un proces patologic caracterizat prin infiltrat inflamator al miocardului, asociat cu necroză și/sau leziuni degenerative ale celulelor miocardice adiacente, netipic pentru un proces ischemic.

Cele mai multe miocardite sunt produse de factori infecțioși variați, de unde denumirea corectă de miocardite infecțioase. Modificări morfologice miocardice similare sau foarte apropiate cu cele din miocarditele infecțioase se întâlnesc în boli autoimune (în special în boli de colagen), după unele toxice (în special medicamente), în reacțiile de hipersensibilizare, după transplant cardiac, iradiere toracică. Unii autori încadrează această mare clasă de determinări miocardice care au mai mult o specificitate etiologică decât morfologică, drept cardiomiopatii specifice (secundare).

Tipul de departe cel mai frecvent este cel de miocardită acută, atât sub aspect morfologic cât și clinic. Miocardita cronică este o afecțiune foarte rară, dar boala Chagas cronică (tripanosomiaza cronică) este un exemplu tipic. Definirea miocarditei cronice trebuie făcută, de asemenea, pe criterii morfologice.

Interesul pentru studiul miocarditelor a crescut în ultimii ani, de la introducerea BEM – ca metodă sigură de diagnostic, de la extensia cercetărilor care au arătat o trecere posibilă de la miocardită la cardiomiopatie dilatativă (CMD) și de la probarea eficienței medicației imunosupresive pentru anumite forme de miocardită.

TABELUL I

Clasificarea etiologică a miocarditelor infecțioase

1. Virale	(vezi tabelul IV)
2. Bacteriene:	*Difterie* Bruceloză *Endocardită bacteriană* Meningococemie *RAA* *Septicemie* Tifoidă Infecții streptococice sau stafilococice
3. Rickettsiene:	*Tifos exantematic* Febră Q
4. Fungice:	Actinomicoză Aspergiloză Candidoză Histoplasmoză
5. Spirochetozice:	Leptospiroză b. Lyme Sifilis
6. Protozoare:	*Boala Chagas (tripanosomiază)* Toxoplasmoză Malarie
7. Metazoare:	Cisticercoză Echinococoză *Trichinoză*

Notă: Evidențierile cursive indică etiologiile cele mai frecvente.

Incidența miocarditei este puțin cunoscută, mai ales de când sunt necesare criterii riguroase de diagnostic (în special morfologice). În studiile clasice, pe date necropsice, miocardita a fost semnalată la 3,5% din decedați; după date mai noi miocardita activă s-ar găsi la 4–5% din decese, dar procentul crește la 17–21% la persoanele tinere care mor subit, la 15–22% în aritmiile inexplicabile și chiar la aproape 1/2 din bolnavii cu CMD la care se efectuează BEM. Incidența leziunilor miocarditice este extrem de variată, în raport cu extensia unor tipuri de infecții virale, vârsta pacienților (incidența mult crescută în primul an de viață) și factorii geografici.

ETIOLOGIE. PATOGENIE

Etiologia miocarditelor este diversă, dar etiologia infecțioasă este cea mai frecventă (tabelul I). Factorii neinfecțioși sunt de asemenea importanți și miocarditele neinfecțioase se regăsesc din ce în ce mai fecvent în clinică.

Miocarditele infecțioase sunt cele mai bine cunoscute. Ele apar în cursul unor infecții virale, în special cu v. Coxsackie B, virusuri Echo și Polio, virus influenza A și B, virus citomegalic. Infectarea miocitelor se face în perioada de viremie (în primele 24–72 ore) printr-un proces de penetrare directă sau

pinocitoză. În 3–4 zile replicarea virală atinge un maxim, apoi diminuă, astfel încât după 10–14 zile nu se mai pot detecta decât ocazional antigenii virali în miocitele infectate. În măsura stingerii efectului citopatic direct al virusurilor devin operative mecanismele imunologice, în care sunt implicați factori celulari și umorali (interferon, macrofage activate, celule T Killer, interleukină 1 și 2, limfocite T). Procesul patologic miocarditic poate fi autoîntreținut, prin apariția de autoanticorpi antimiocardici (Ac. antisarcolemali, Ac. antimiolemali).

Miocarditele de *cauză bacteriană* sunt relativ rare astăzi, în afara celei din RAA la copii și tineri. Miocardita reumatismală este în fapt expresia cea mai comună a carditei reumatismale. Difteria, cauză de miocardită gravă, este pe cale de dispariție. Alte infecții bacteriene (endocardita bacteriană, bruceloza, febra tifoidă) produc rar manifestări clinice de miocardită.

Leziuni miocarditice, cu particularități în special morfologice se găsesc în *infecțiile fungice, rickettsiene, spirochetozice, precum și în infestările cu protozoare sau metazoare*. În aria noastră geografică infestarea cu *Trichina spiralis* determină adesea o miocardită specifică, uneori fatală. În alte zone geografice, în America Centrală și de Sud, boala Chagas (prin infestarea cu *Tripanosoma cruzi*) este endemică, și determinările miocarditice acute sau cronice se regăsesc la aproximativ 7 milioane de persoane.

Agenții infecțioși determină leziunile miocarditice prin mecanisme unice sau asociate: 1) invazie miocitară, cu grade variate de afectare microvasculară, în cazul virusurilor, bacteriilor sau paraziților; 2) acțiune toxică directă pe fibra miocardică (în special toxina difterică); 3) mecanism imun sau autoimun, prezent în grade variate în miocarditele virale, parazitare, bacteriene. La producerea leziunilor miocarditice, care au un grad redus de specificitate, pot contribui de asemenea: anemia, hipoxemia, diselectrolitemia, medicația antiinflamatorie, aminele simpatomimetice, sau alte condiții patologice asociate.

Frecvența miocarditelor infecțioase este dependentă de alți numeroși factori, alții decât factorul infecțios. Printre cei mai importanți sunt: aria geografică, caracterul endemic sau epidemic al afecțiunii infecțioase (în special pentru infecția cu v. Coxsackie B, virus gripal, difteric), vârsta (miocardita este mult mai frecventă la vârstele extreme), hipoxia, sarcina, abuzul de alcool, tratamentele imunosupresive, efortul fizic, radiațiile ionizante etc.

Miocarditele neinfecțioase sunt, de asemenea, extrem de variate din punct de vedere etiologic (tabelul II). *Bolile autoimune*, în special LES și sclerodermia, se pot însoți de determinări predominent miocardice, acestea putând coexista cu afectări pericardice, miocardice sau coronariene. *Miocarditele toxice*, prin agenți chimioterapici sau toxice exogene, sunt relativ frecvente, numai histologic și dau rareori manifestări clinice. Unele medicamente produc *miocardite de hipersensibilizare* cu aspecte histologice evocatoare (infiltrat celular predominent eozinofilic); mecanismele toxic sau prin hipersensibilizare se pot asocia. Tabloul histologic și clinic al *rejetului acut de transplant cardiac* este acela al unei miocardite acute, de intensitate variată. Și alte condiții etiologice (iradierea, șocul caloric, hipotermia) pot afecta miocardul, producând aspecte morfologice similare unei miocardite.

Miocardite neinfecțioase

Boli autoimune:	LED Sclerodermie Dermatomiozită Vasculite sistemice PR	
Reacții de hipersensibilizare (în special la medicamente, vezi tabelul V)		
Toxine:	Agenți chimioterapici (ex. antraciclíne) Toxice exogene (ex. arsenic)	
Rejecție de transplant		
Miocardită prin iradiere		
Tipuri speciale:	Miocardita cu celule gigante	

MORFOPATOLOGIE

Modificările morfopatologice de miocardită pot fi identificate pe materialul obținut prin BEM sau pe probe necropsice.

Macroscopic, inima este moderat dilatată, flascā și friabilă, are adesea culoare gălbuie sau prezintă pete echimotice sau hemoragii punctiforme, în special subepicardic. Leziunile sunt de același tip pe ambii ventriculi, deși VS poate fi mai dilatat și cu pereții subțiați. În miocarditele cu evoluție prelungită sau/și cu dilatație ventriculară mai importantă, se pot găsi trombi intraventriculari. Uneori, miocarditele virale sau cele septice sunt însoțite de o pericardită seroasă sau purulentă, de gravitate variată (miopericardită).

Microscopic, leziunea de miocardită se caracterizează printr-un *infiltrat inflamator*, cu *necroze și/sau degenerescențe ale miocitelor adiacente*, excluzându-se o cauză ischemică. Atât modificările morfologice interstițiale, cât și ale miocitelor, sunt obligatorii pentru diagnosticul de miocardită, dar gradul lor poate varia în raport cu severitatea și evoluția leziunilor. Natura infiltratului inflamator poate fi dependentă de cauză (tabelul III), dar severitatea injuriei miocitare este extrem de importantă pentru prognostic. Infiltratul inflamator este format predominent din limfocite, adesea însă se pot găsi în cantitate mai mare polinucleare neutrofile, eozinofile, celule gigante sau histiocite. *Leziunile histologice sunt difuze*, dar pot fi și *focale* (BEM fals negative), afectează predominent miocardul contractil, dar și țesutul de conducere. Vasele miocardice pot avea aspect de vasculită, dar arterele coronare epicardice sunt indemne. La nivelul leziunilor se pot rar identifica agenții patogeni (bacterii, excepțional virusuri, fungi, protozoare).

Evoluția leziunilor histologice este variabilă, iar procesul de vindecare se face prin rezoluția infiltratului interstițial sau organizarea cu fibroză. BEM a permis clasificarea histologică mai corectă a miocarditelor, în prezent acceptându-se „clasificarea Dallas" în miocardite active, pe cale de vindecare și vindecate. În miocardita pe cale de vindecare, atât infiltratul inflamator cât și necroza miocitară sunt mult reduse, acestea coexistând cu fibroza focală. Miocardita este vindecată când nu mai sunt prezente leziuni miocitare, putând însă persista un minim infiltrat inflamator, precum și un grad de fibroză.

TABELUL III

Cauzele posibile ale diverselor forme histopatologice de miocardite

Limfocitară	**Celule gigante sau granuloame**
Virală	Idiopatică
Idiopatică	Sarcoidoză
Imună	Infecțioasă
Polimiozită	Poliartrită reumatoidă
Sarcoidoză	RAA
Kawasaki	Hipersensibilizare la droguri
Toxicitatea drogurilor	
Eozinofilică	**Neutrofile sau mixte**
Idiopatică	Idiopatică
Parazitară	Infecție
Hipersensibilizare la droguri	Ischemie
Hipereozinofilie	Toxicitatea drogurilor
CM restrictivă	

Leziunile histologice miocarditice nu sunt de acelaşi tip în toate condițiile etiologice. Descrierea clasică se referă în special la miocarditele virale, la unele boli inflamatorii generale, la o parte din miocarditele toxice şi prin hipersensibilizare, în rejetul de transplant. Pe lângă aceste aspecte există leziuni de miocardită, de exemplu în RAA, difterie, tuberculoză, sifilis, infecții fungice, boala Chagas, trichineloză etc., care sunt relativ specifice, cel puțin în etapa acută a lor.

Aspectul histologic de miocardită, mult mai frecvent decât este anticipat clinic, poate fi dificil de diferențiat de leziunile miocarditice ischemice, cu reacție inflamatorie adiacentă, de unele cardiomiopatii cu dilatație, de sarcoidoza miocardică sau de unele infiltrații miocardice din leucemii şi limfoame. Uneori diagnosticul de miocardită este provizoriu – „miocardită de graniță" – până la un nou examen histopatologic.

TABELUL IV

Virusurile cu tropism miocardic

Picornavirus:	*Coxsackie B și A*
	Echo
	Polio
Orthomyxovirus:	*Influenza A și B*
Paramyxovirus:	Rubeola
	Rujeola
Togavirus:	Denga
	Febra galbenă
Rabdovirus:	Rabia
Arenavirus:	Coriomeningita limfocitară
Poxvirus:	Variola
	Vaccina
Herpes virus:	Varicella-Zoster
	Citomegalic
	Ebstein-Barr
Adenovirus	
Virusul hepatitei B	
HIV	

Notă: Evidențierile cursive indică etiologiile cele mai frecvente.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale miocarditelor sunt variate, în raport cu tipul etiologic, extensia și localizarea leziunilor (de ex. pe țesutul specific), vârsta pacientului, patologia cardiacă asociată. Multe miocardite, în special virale sau prin hipersensibilizare sunt asimptomatice, diagnosticul fiind numai histologic.

Frecvent, miocardita se instalează în câteva zile, cu *tulburări funcționale cardiace și/sau generale*, nespecifice, în cadrul unui tablou infecțios sau postinfecțios. Pacienții pot prezenta: fatigabilitate și/sau dispnee, palpitații, rareori sincope, dureri precordiale (cu caracter pericarditic, pleuropericarditic sau chiar coronarian). Adesea sunt prezente semne generale sau de boală virală sau infecțioasă: febră, mialgii, curbatură, cefalee, simptome respiratorii, pleurodinie.

Examenul obiectiv cardiovascular descoperă, la majoritatea bolnavilor, unul sau mai multe semne evocatoare de miocardită, deși un examen clinic normal nu exclude diagnosticul. Pot fi prezente în diverse asociații: tahicardie sinuzală disproporționată cu gradul temperaturii sau la efort minim; bradiaritmie neexplicabilă; cardiomegalie moderată, identificabilă mai bine ecografic sau radiologic; zgomote cardiace asurzite și egale; ritm de galop; suflu de insuficiență mitrală mică, recentă; frecături pericardice sau pleuropericardice; puls cu amplitudine mică; hipotensiune arterială, în special sistolică.

Unele forme clinice de miocardită severă pot avea *manifestări clinice particulare:* semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă (afectarea miocardică fiind biventriculară) cu instalare acută; tahiaritmii sau bradiaritmii simptomatice sau asimptomatice, fără cauză aparentă; colaps circulator progresând către șoc cardiogen (de ex. în miocardita difterică sau în epidemiile de gripă malignă cu miocardită) sau chiar moarte subită (în special la copii).

În afara simptomelor și semnelor de miocardită sau de miopericardită, bolnavii pot prezenta manifestări patologice specifice: afectare pulmonară sau pleuropulmonară, în gripă sau alte viroze cu tropism respirator; manifestări digestive – în infecțiile cu virus Echo; pleurodinie, meningită, hepatită, orhită, limfadenopatie în Coxsackioza B; sindrom pseudo-mononucleozic în miocardita cu virus citomegalic etc.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice sunt esențiale pentru diagnosticul formelor subclinice de miocardită, pentru aprecierea afectării funcționale a miocardului și pentru urmărirea evoluției bolii. Ele ajută la diagnosticul etiologic și la precizarea existenței unor mecanisme patogenetice speciale. În majoritatea cazurilor, pentru diagnostic sunt suficiente examenul clinic, electrocardiografic și ecografic.

1. **Datele de laborator clinic** sunt în parte nespecifice. Frecvent există leucocitoză, creșterea VSH și teste nespecifice de inflamație pozitive. Enzimele serice de origine miocardică (CPK, aspartat aminotransferaze, LDH) pot fi moderat crescute (sub 2 ori valorile normale), mai ales în cazurile severe de miocardită, dacă există suficientă necroză miocitară.

Se pot folosi *tehnici microbiologice* și *teste serologice* specifice pentru diagnosticul etiologic, dar ele comportă minim câteva zile de întârziere pentru a se obține precizări. Unele reacții serologice – ca dozarea IgM, reacția de fixare a complementului, aprecierea titrului anticorpilor neutralizanți necesită un studiu dinamic (în 2–4 săptămâni) pentru a furniza informații exacte.

Componenta imună sau autoimună a miocarditelor poate fi apreciată prin *teste imunologice* specifice (celule LE, Ac. antinucleari, Ac. antimiocardici de diverse tipuri etc.). Aceste teste pot fi utile atât pentru precizarea etiopatogeniei unor miocardite, dar mai ales pentru urmărirea evoluției biologice a formelor prelungite de boală.

2. **Examenul radiologic toracic** poate fi normal. El poate însă releva moderată cardiomegalie, cu pulsații cardiace reduse și eventual semne de congestie vasculară pulmonară. Umbra cardiacă poate fi însă mărită datorită existenței unui revărsat pericardic, în caz de miopericardită. Pot fi prezente, la unele tipuri etiologice de pericardită, semne de revărsat pleural mic sau moderat, sau leziuni infiltrative pulmonare.

3. **Electrocardiograma** reprezintă metoda curentă de diagnostic în miocardite, dar modificările înregistrate sunt nespecifice și tranzitorii. O electrocardiogramă normală, repetată, face improbabil diagnosticul de miocardită. Cele mai frecvente modificări privesc seg. ST și unda T: subdenivelare de ST, mai ales în precordialele stângi; uneori supradenivelare tranzitorie de ST, mai ales în miopericardită; unde T aplatizate, inversate sau cu aspect „pseudocoronarian". Se mai pot întâlni: unde Q (foarte rar); extrasistolie atrială sau/și ventriculară; tahiaritmii paroxistice; tulburări de conducere atrioventriculare sau intraventriculare. Tulburările de conducere AV, semn al afectării țesutului specific, au o semnificație mai mare decât alte date ECG, pentru diagnosticul de miocardită.

Nu toate modificările ECG apărute în cursul unei infecții trebuie atribuite unei miocardite; ele pot fi produse de febră, hipoxie, acidoză, tahicardie, ischemie, diselectrolitemie, droguri, sau pot fi „funcționale" (dispărând după betablocante).

4. **Ecocardiografia** poate fi folositoare pentru detectarea și cuantificarea dilatației cardiace, pentru evaluarea anomaliilor de contracție (de obicei hipokinezie difuză, foarte rar localizată), a FE globale și pentru urmărirea evoluției acestor parametri în timp. Prezența unui revărsat pericardic, chiar mic, poate fi obiectivată ecocardiografic, chiar când imaginea radiologică este aparent normală.

5. **Explorarea radioizotopică** este din ce în ce mai necesară în evaluarea miocarditelor, atât sub aspectul diagnosticului pozitiv și diferențial, cât mai ales pentru aprecierea, în dinamică, a performanței cardiace și a posibilei evoluții către CMD.

Scintigrama miocardică cu Gallium-67 are o sensibilitate medie, dar o înaltă specificitate. Gallium-67 are afinitate pentru neutrofile, monocite și limfocite T activate, astfel încât fixarea sa reflectă gradul infiltrării celulare. Se pot folosi pentru scintigrafie și anticorpi monoclonali antimiozină marcați cu *Indium-111*, care se fixează pe miocitele necrozate, dar metoda are o mare sensibilitate, dar specificitate medie. Cu ambele metode se obține o imagine „caldă", difuză, miocardita fiind o boală difuză și biventriculară.

Ventriculografia radioizotopică poate fi folosită pentru a cuantifica şi localiza anomaliile de contracţie (hipokinezia globală fiind semnul cel mai frecvent), pentru aprecierea funcţiei contractile cardiace (în special calcularea FE) şi pentru urmărirea acestor parametri în unele forme de miocardită cu evoluţie prelungită.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia miocarditelor acute este în general bună, cu *vindecare* clinică rapidă în 1–3 săptămâni şi cu dispariţia semnelor electrocardiografice în 3–4 săptămâni. Tipurile etiologice nevirale, vârstele extreme şi coexistenţa cu o altă cardiopatie determină evoluţii prelungite şi/sau complicaţii. Vindecarea trebuie afirmată prin normalizarea datelor clinice, biologice, electrocardiografice şi eventual prin explorări noninvazive.

Complicaţiile, relativ rare astăzi, se pot întâlni în special în miocarditele bacteriene sau toxice. *Decesul* subit este posibil, mai ales când afecţiunea evoluează cu tulburări de conducere AV. *Insuficienţa cardiacă* cu debut acut denotă o formă extensivă de boală, sau existenţa unei cardiopatii anterioare miocarditei. Apariţia *aritmiilor*, în special ventriculare, recomandă o urmărire atentă.

Este foarte probabil ca un număr neprecizat de miocardite acute virale să aibă o *evoluţie prelungită*, cel puţin din punct de vedere histologic şi să evolueze după luni sau ani *ca o cardiomiopatie cu dilataţie*. Argumentele în favoarea acestei evoluţii, în afara observaţiei clinice sunt parţiale, la BEM, sau indirecte, prin studii serologice (existenţa de titruri mai mari de Ac. neutralizanţi faţă de virus Coxsackie B). Imunitatea mediată celular şi mecanismele autoimune par a fi responsabile de această evoluţie. În astfel de miocardite cu evoluţie prelungită, cu semne de disfuncţie miocardică, se recomandă BEM, pentru un diagnostic precis şi pentru stabilirea indicaţiei de tratament imunosupresiv.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al miocarditei acute este sugerat în practică de: existenţa a minim două elemente clinice obiective cardiace + context etiologic; modificări ECG recente, fără altă explicaţie; eventual elemente de disfuncţie micardică, obiectivate prin metode noninvazive. Precizări suplimentare pot aduce scintigrama miocardică cu Gallium-77 şi eventual BEM. Un diagnostic complet trebuie să includă etiologia bolii.

Diagnosticul diferenţial al miocarditelor este dificil, mai ales când este prezent un grad de cardiomegalie. El trebuie făcut cu: 1) cardiomiopatia cu dilataţie, relevată de o stare febrilă; 2) cardiomiopatii secundare; 3) cardiomegalia din boala ischemică nedureroasă; 4) stări postinfecţioase sau modificări electrocardiografice minime nespecifice, din boli febrile sau induse prin diselectrolitemii sau iatrogen.

TRATAMENT

Tratamentul miocarditelor este indicat a se face în spital, în condiții de repaus relativ la pat și regim alimentar hiposodat. Este de preferat – cel puțin inițial și pentru formele medii–severe – internarea într-o unitate de terapie cardiacă, unde, pe lângă urmărirea clinică, electrocardiografică și ecografică seriată, se poate efectua și monitorizarea ritmului cardiac.

Tratamentul trebuie diferențiat în raport cu forma clinică a miocarditei, tipul etiologic, eventualele complicații apărute.

La majoritatea bolnavilor se folosește *medicația simptomatică* și *suportivă*. Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (aspirină, indometacin, ibuprofen etc.), împreună cu repausul la pat de 2–3 săptămâni sunt adesea singurele măsuri necesare. În cazul apariției semnelor de insuficiență cardiacă se vor folosi mijloacele terapeutice standard (digitală, diuretice, oxigen, eventual vasodilatatoare). Bolnavii cu miocardită sunt de obicei sensibili la digitală, astfel încât se vor folosi doze de întreținere mai mici și se vor urmări și corecta factorii care modifică sensibilitatea la drog (hipoxia, anemia, hipokaliemia, insuficiența renală etc.). Uneori este necesară folosirea de dobutamină în perfuzie (5–15 mcg/kg/min în sol. glucozată 5%), pentru 24–72 ore, în formele cu insuficiență cardiacă acută sau în sindromul de debit cardiac mic. Tulburările de ritm și de conducere vor fi tratate cu mijloace specifice (antiaritmice, stimulator cardiac), selectându-se antiaritmicele care nu au efecte inotrop negative semnificative: mexiletin, propafenonă, amiodaronă. Digitala poate fi extrem de utilă în tahiaritmiile atriale.

Terapia specifică infecției este obligatorie, în majoritatea miocarditelor infecțioase și în complicațiile infecțioase pulmonare sau generale. Medicația antivirală pare puțin promițătoare.

Medicația imunosupresivă este controversată în miocardite și se va aplica numai în cazuri de excepție, bine selecționate. Corticoterapia este contraindicată în perioada acută, în special în miocarditele sau miopericarditele virale: ca ar inhiba sinteza de interferon, crește ritmul replicării virale și reduce mecanismele de apărare. Pentru perioade scurte de timp (7–10 zile) și în doze moderate, poate fi folosită la bolnavii cu miocardite severe și tulburări de conducere AV, în caz de toxicitate sistemică severă sau în pericarditele abundente. De excepție, de asemenea, se poate folosi terapie imunosupresivă, asociind azatioprină și prednison (3–6 luni) sau chiar ciclosporină, în cazul dovezilor histologice (prin BEM) a unei miocardite active, cu insuficiență cardiacă congestivă, care nu răspunde la medicația convențională.

Bolnavii care au avut o miocardită acută, vor fi urmăriți clinic și prin explorări neinvazive 3–6 luni, pentru a confirma vindecarea.

FORME SPECIALE DE MIOCARDITE

MIOCARDITA DIN INFECŢIILE CU VIRUSURILE COXSACKIE B ŞI A

Este cea mai frecventă formă de miocardită acută infecţioasă şi prototipul de afectare miocardică virală. Numeroase alte tipuri de virusuri (tabelul III) determină miocardite acute, dar miocardita cu virus Coxsackie B, în special serotipurile 1,5 sunt cele mai frecvente şi mai bine studiate.

Miocardita este însoţită în numeroase cazuri de o pericardită cu revărsat moderat sau mic, în general fugace (miopericardită).

Afectarea cardiacă se face în perioada de viremie, receptorii membranari miocitari având afinitate pentru particulele virale. Leziunile miocarditice se produc ca efect direct citopatic al virusurilor pe miocite – cu replicare virală şi miocitoliză –, cât şi prin reacţie imunologică mediată celular şi umoral. Infiltratul inflamator difuz sau focal este predominent cu mononucleare. În primele zile ale infecţiei virusul poate fi izolat din miocard şi eventual din lichidul pericardic, dar după 7–10 zile el dispare prin mecanisme imunologice.

Manifestările clinice ale miocarditei sunt în general severe la nou-născuţi, cu eventuală insuficienţă cardiacă, colaps circulator şi semne de afectare multisistemică. La adulţi miocardita sau miopericardita prin virus Coxsackie se prezintă ca o boală în general uşoară, cu febră, tahicardie, galop, eventual disritmii, adesea semne de pericardită şi rareori ca o afecţiune severă cu insuficienţă cardiacă congestivă rapid instalată şi cardiomegalie. O pleurezie mică sau moderată, de obicei pe partea stângă, se întâlneşte asociată la 20–50% din miopericardite. Frecvent tabloul clinic este precedat sau însoţit de febră, artro-mialgii, pleurodinie şi simptome de infecţie respiratorie acută. Pot, de asemenea, fi prezente erupţie rubeoliformă, pneumonite şi chiar meningoencefalită.

Electrocardiograma este totdeauna anormală, cu modificări nespecifice de fază terminală şi eventual cu disritmii sau tulburări de conducere tranzitorii. În cazul existenţei unei pericardite, semnele electrice ale acesteia sunt de regulă mai proeminente. **Ecocardiografia** poate obiectiva existenţa revărsatului pericardic, chiar în cantitate mică şi eventuală hipokinezie difuză, care regresează sau dispare.

Diagnosticul de laborator se face cu întârziere şi se bazează în principal pe creşterea – în dinamică – a titrului de anticorpi neutralizanţi (de cel puţin 4 ori faţă de martor) sau a anticorpilor IgM specifici. Se pot pune în evidenţă şi tipuri variate de anticorpi antimiocardici, atestând afectarea miocardică şi prezenţa unui proces imun.

Evoluţia şi prognosticul miocarditei cu virus Coxsackie sunt diferite la nou-născuţi şi adulţi. Miocardita acută la copii sub 1 an evoluează sever, cu o mortalitate de aproximativ 50% din cazuri; în schimb la adulţi, vindecarea este aproape regulă, într-o perioadă de 1–4 săptămâni. Modificările electrocardiografice regresează de obicei în 4 săptămâni, dar pot persista chiar câteva luni, în special în cazurile de miopericardită. Este posibilă recurenţa miocarditei. La 5–10% din bolnavi, se dezvoltă progresiv, în luni sau ani, un tablou asemănător CMD, cu modificări morfologice (la BEM) de miocardită activă şi fibroză.

Tratamentul miocarditei cu virus Coxsackie B nu are nimic specific. Este recomandabil repaus la pat, 1–3 săptămâni, medicație antiinflamatoare nesteroidiană, eventual medicație pentru aritmii sau insuficiență cardiacă. Corticosteroizii nu sunt recomandați în perioada acută, în afara cazurilor cu pericardită și/sau insuficiență cardiacă, care nu pot fi corectate prin tratament convențional.

MIOCARDITA DIN SIDA

Afectarea cardiacă în SIDA s-ar produce la 1/4 până la 1/2 din bolnavi, dar numai la 10% manifestările clinice sunt aparente, restul putându-se identifica prin BEM sau date necropsice.

Datorită disfuncției imune globale care facilitează infecții repetate prin germeni predominent oportunistici sau constituirea unei neoplazii (sarcom Kaposi, limfom malign), determinarea cardiacă coexistă cu alte afectări și/sau insuficiențe de organ (SNC, plămân, rinichi, tractul gastrointestinal, sistemul hematopoietic).

Leziunile cardiace găsite la bolnavii cu SIDA sunt cel mai frecvent de tip miocarditic, dar uneori pot apărea: endocardite trombotice nonbacteriene sau cu fungi, pericardite infecțioase sau revărsate pericardice nespecifice, cardiomegalie – cu aspect de CMD –, leziuni miocardice toxice induse de drogurile folosite. Miocardita poate fi produsă de virusuri (rar, prin HIV sau virus citomegalic), mai frecvent de infecții oportunistice (ex. *Pneumocistis carinii, Micobacterium tuberculosis,* fungi etc.) sau poate avea un aspect limfocitic nespecific.

Manifestările cardiace sunt cele comune miocarditei: tahicardie sinusală, galop ventricular, eventuală cardiomegalie (apreciată radiologic, dar mai corect ecocardiografic), modificări de repolarizare (pe ECG), aritmii ventriculare sau tablou de insuficiență cardiacă congestivă recent apărută. La unii bolnavi aspectul clinic și la explorare, este al unei CMD.

Diagnosticul pozitiv trebuie să aprecieze tipul determinării cardiace și severitatea acesteia, precum și factorii determinanți ai leziunii cardiace (HIV, infecții oportunistice, neoplazie, toxicitatea medicației). *Tratamentul,* în general nespecific, va ține seama de elementele complexe ale diagnosticului.

MIOCARDITA DIFTERICĂ

Afectarea miocarditică în difterie se produce la aproximativ 20% din bolnavi, dar examenele histologice o identifică la peste 50% din cazuri, fiind astfel principala complicație și cauză de deces.

Leziunile morfopatologice sunt de tipul miocarditei parenchimatoase, cu infiltrarea grasă a miocitelor și miocitoliză variabilă. Reacția inflamatorie se dezvoltă secundar, și mai târziu, cu infiltrat interstițial cu limfocite, polinucleare, histiocite, leziunea căpătând aspect de miocardită clasică. În timp, leziunile degenerative și infiltrative se vindecă complet sau prin fibroză reziduală. Țesutul specific este relativ frecvent afectat de procesul miocarditic.

Patogeneza leziunilor miocarditice este toxică. Exotoxina bacilului difteric are acțiune sistemică, dar predominent miocardică și pe țesutul nervos. La nivelul miocardului s-ar produce inhibarea sintezei de proteine prin interferarea transferului de aminoacizi de la ARN solubil la lanțurile polipeptidice. Toxina difterică ar produce o depleție a carnitinei miocardice, indispensabilă transportului de acizi grași în mitocondrii și oxidărilor mitocondriale. Astfel, depleția de carnitină interferă cu transportul principalului substrat energetic al miocardului și produce acumularea de trigliceride în celulele musculare. În schimb, tratamentul cu carnitină reduce incidența insuficienței cardiace și scade mortalitatea prin miocardită difterică.

Manifestările clinice apar în primele 7–10 zile de la debutul difteriei, cu fatigabilitate, dispnee sau sincope repetitive. De obicei sunt prezente tahicardia, galopul, cardiomegalia și eventual semne de insuficiență cardiacă congestivă. Miocardita poate evolua rapid cu insuficiență circulatorie acută și deces, uneori neașteptat. O parte din manifestările cardiovasculare din difterie sunt rezultatul toxemiei generale, paraliziei vasomotorii, obstrucției respiratorii și hipoxemiei.

Electrocardiograma arată modificări nespecifice, recent apărute și evolutive, ale segmentului ST și undei T și care pot regresa lent, în săptămâni sau chiar luni. Tulburările de ritm și de conducere pot fi prezente, inclusiv blocul complet sau blocul de ramură. Ele denotă o miocardită severă și afectarea țesutului specific și au prognostic sever, dacă nu sunt monitorizate și tratate corespunzător.

Evoluția formelor ușoare sau medii de miocardită difterică se face spre vindecare, sub terapie adecvată, în câteva săptămâni, dar cazurile severe au încă mortalitate mare. Miocardita poate lăsa însă alterări permanente morfologice, electrocardiografice și funcționale care reduc rezerva cardiacă.

Tratamentul miocarditei difterice necesită: 1) administrarea de urgență de antitoxină difterică (între 30 000–100 000 U, parțial în infuzie lentă i.v.); 2) administrarea de penicilină sau eritromicină, în doze uzuale, pentru 8–12 zile; 3) în caz de toxicitate sistemică corticosteroizi (i.v. sau per os); 4) tratamentul specific al insuficienței cardiace, colapsului circulator și al tulburărilor de ritm și de conducere. În cazul apariției unui bloc AV de grad avansat sau complet este necesară plasarea unui stimulator cardiac.

MIOCARDITA DIN TRICHINOZĂ

Dintre infestările cu helminți, de exemplu Cestode (echinococoză), Trematode (schistosomiază), cea cu *Trichinella spiralis* este cea care produce mai frecvent afectare miocardică, uneori gravă.

Miocardita din trichinoză este o complicație severă a parazitozei, majoritatea deceselor, aproximativ 3–5% în trichinoza acută, datorându-se miocarditei, encefalitei și embolismului pulmonar.

Larvele de *Trichinella* invadează miocardul pe cale hematogenă, marea majoritate fiind distruse local, astfel încât nu se produce închistarea lor în miocard, așa cum se produce în mușchii striați. Leziunea miocardică se produce prin efectul direct toxic al substanțelor apărute prin distrugerea larvelor.

Se realizează o miocardită cu edem interstițial, infiltrat celular limfocitar și eozinofilic și grade variate de necroză a fibrelor miocardice. Pericardita exsudativă (mică) poate însoți determinarea miocardică.

Manifestările clinice de miocardită apar relativ tardiv, după 2–3 săptămâni de la infestare, de obicei după o perioadă de febră, tulburări gastrointestinale, mialgii, edem orbital sau rash urticarian. Miocardita poate fi subclinică sau se poate exprima prin manifestări tipice, inclusiv prin semne de insuficiență cardiacă congestivă.

Modificările electrocardiografice pot fi singura expresie a miocarditei și se întâlnesc la 25% din bolnavii cu trichineloză. Mai frecvent se găsesc subdenivelări de ST, inversări ale undei T, diminuarea amplitudinii QRS și eventual bloc AV. Anomaliile regresează complet în 4–6 săptămâni.

Diagnosticul, sugerat de datele clinice și hipereozinofilie, este confirmat prin teste serologice (reacția de fixare a complementului, testul de floculare la bentollină) și, mai sigur, prin identificarea larvelor în biopsia musculară (în deltoid sau gastrocnemian).

Tratamentul miocarditei necesită administrarea de corticosteroizi până la vindecarea clinică și/sau electrocardiografică, asociați cu thiabendazol (25 mg/kg/zi – o săptămână) sau mebendazol (200 mg/zi – 4 zile). Sub tratament corect, vindecarea miocarditei este completă, clinic, electrocardiografic și morfologic.

MIOCARDITA DIN BOALA CHAGAS

Boala Chagas, parazitoză produsă de infestarea cu protozoarul *Trypanosoma cruzi*, constituie o problemă majoră de sănătate publică în America de Sud și Centrală, afectând peste 7 milioane de persoane. Parazitul, a cărui vector este o insectă din ordinul *Hemiptera*, are un tropism special pentru miocard și parțial pentru sistemul nervos.

Boala Chagas are două faze distincte, separate de o perioadă latentă de 10–30 ani: a) boala acută, mai frecventă la copii, care produce o miocardită acută, cu prognostic bun; b) boala cronică, întâlnită la adulți și manifestată prin miocardită cronică cu aspect de CMD, cu evoluție gravă.

În boala Chagas acută afectarea miocardului se produce prin infestarea cu paraziți a fibrelor miocardice și probabil și printr-o reacție imunologică. Modificarea histologică este de miocardită focală sau difuză, cu infiltrat limfocitar, necroze și ruptura fibrelor miocardice. Parazitul poate fi găsit în miocite.

Manifestările clinice de miocardită acută sunt în general severe, dar multe cazuri sunt numai de diagnostic electrocardiografic. Semnele ECG sunt nespecifice, dar apariția unui bloc de ramură dreaptă sugerează existența unei miocardite necrotizante acute. Foarte rar se produce o miocardită acută extensivă cu insuficiență cardiacă acută letală. La manifestările miocarditice se asociază și cele ale bolii Chagas acută: febră, mialgii, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, uneori meningoencefalită.

Boala Chagas cronică apare la aproximativ 30% dintre persoanele infestate, în medie după 20–30 ani de la infestarea inițială. Determinarea

cardiacă îmbracă aspectul unei miocardite cronice, foarte asemănătoare cu o CMD, cu insuficiență cardiacă progresivă.

Patogeneza leziunilor de miocardită cronică este, foarte probabil, imună. Absența parazitului intracelular și intensa reacție miocarditică limfocitică concordă cu supoziția unei reacții alergice a gazdei față de un parazit cu potențial deosebit imunogenetic. În faza acută s-ar elibera antigeni din celulele musculare infestate cu paraziți, care se absorb pe suprafața miocitelor indemne sau afectate. Limfocitele T activate, citotoxice, ar produce liza miocitelor normale și reacția inflamatorie secundară, în absența antigenului parazitar. Astfel, miocardita cronică din boala Chagas pare a fi un model de agresiune imună a inimii.

Morfopatologic, afectarea miocardică se prezintă ca o cardiomegalie, cu hipertrofia și dilatația tuturor camerelor și/sau trombi intracavitari. Histologic există infiltrat celular limfocitic și uneori leziuni granulomatoase, precum și fibroză extensivă. Leziunile histologice afectează nu numai miocardul de lucru dar și țesutul specific (predominent ramura dreaptă a fasciculului His, nodul sino-atrial și nodul AV).

Miocardita cronică se poate prezenta *clinic* sub diferite aspecte: cardiomegalie, cu sau fără insuficiență tricuspidiană sau mitrală (prin dilatație); insuficiență cardiacă biventriculară sau ventriculară stângă; tulburări de ritm și de conducere sau moarte subită.

Datele *electrocardiografice* sunt parțial sugestive. Blocul de ramură dreaptă, eventual asociat cu hemibloc anterior stâng se întâlnește la 30–60% din cazuri. Mai pot fi prezente în diverse asociații: modificări ST și ale undei T; uneori unde Q patologice; bloc AV; fibrilație atrială; disritmii ventriculare variate, unele cu potențial malign.

Diagnosticul de boala Chagas se face prin reacții serologice (reacția de fixare a complementului), eventual pe BEM și pe context clinico-epidemiologic.

Tratamentul bolii Chagas este eficace în forma acută, cu nifurtimox (derivat de nitrofuran) sau benznidazol, dar aceste medicamente care au un efect specific, nu sunt active în boala cronică. Miocardita cronică trebuie supravegheată, tratamentul său vizând insuficiența cardiacă, aritmiile și eventual profilaxia tulburărilor de ritm și de conducere.

MIOCARDITE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Miocardul, ca și alte organe și țesuturi (ficat, rinichi, piele etc.) poate fi afectat prin reacții de hipersensibilizare. La nivelul inimii pot apare miocardită, miopericardită (cu unele particularități) sau o vasculită care interesează coronarele intra- sau extramiocardice.

Circumstanțele în care se pot produce miocardite includ reacțiile anafilactice, boala serului, reacțiile la vaccinuri și la un număr de medicamente. Rejecția de transplant cardiac se realizează printr-un mecanism imunologic. Lista medicamentelor care pot determina astfel de miocardite este relativ lungă (tabelul V), dar numărul observațiilor dovedite este mic. Prototipul miocarditei prin hipersensibilizare este cel produs prin medicamente.

TABELUL V

Miocardite de hipersensibilizare
(după E. Braunwald)

Principalele droguri capabile să producă miocardită de hipersensibilizare

Antibiotice
Amfotericină B
Ampicilină
Cloramfenicol
Penicilină
Tetraciclină
Streptomicină

Sulfonamide
Sulfadiazine
Sulfisoxazole

Anticonvulsivante
Phenindione
Phenitoin
Carbamazepine

Antituberculoase
Isoniazid
PAS

Antiinflamatoare
Indometacin
Oxiphenbutazone
Phenilbutazonă

Diuretice
Acetazolamid
Chlortalidone
Hidroclorothiazid
Spironolactonă

Altele
Amitriptilina
Metildopa
Sulfoniluree

Aspectele clinice ale miocarditei de hipersensibilizare

Simptome cardiace
Disconfort toracic
Dispnee
Palpitații

Semne cardiace
Puls neregulat
PV jugulară crescută
Ritm de galop

Date de laborator
Enzime cardiace crescute
Cardiomegalie (Rx)
Cardiomegalie (ECO)
Eozinofilie, limfocite atipice
și celule gigante la biopsie

Semne ECG
Tahicardie sinusală
Supradenivelare ST
Subdenivelare ST

Inversiunea T
BRD
BRS
Bloc AV
Tahicardie ventriculară

Histologic, se caracterizează printr-un infiltrat perivascular format din eozinofile, celule gigante multinucleate și limfocite; la acesta se poate asocia edem interstițial, miocitoliză, rareori vasculită și necroze miocardice.

Simptomele și semnele clinice sunt cele ale unei miocardite sau miopericardite acute, adesea febrilă, însoțită sau nu de alte determinări prin hipersensibilizare (hepatită, semne cutanate). Deși evoluția este de obicei regresivă, după suprimarea agentului cauzal și terapia cu corticosteroizi, totuși pot apărea: hipotensiune arterială până la șoc, aritmii variate (unele potențial letale), insuficiență cardiacă, sincopă sau moarte subită.

Criteriile de diagnostic trebuie să includă: 1) folosirea anterioară a medicamentului fără incidente; 2) absența relației cu doza folosită și excluderea factorului toxic; 3) reacții generale clasice de hipersensibilizare, inclusiv eozinofilie periferică; 4) persistența manifestărilor până la eliminarea drogului.

Diferențierea miocarditei prin hipersensibilizare de cea toxică nu este totdeauna ușoară, dar există criterii histologice relativ precise, care permit corecta lor încadrare.

Când miocardita prin hipersensibilizare este suspectată medicamentul incriminat de a fi produs reacția trebuie stopat imediat și aplicată corticoterapie în doze mari (i.v. sau p.o.). Pentru cazurile severe sau/și prelungite, se vor lua în discuție BEM și administrarea de medicamente imunosupresoare.

MIOCARDITA CU CELULE GIGANTE

Este o formă anatomoclinică rară de miocardită, caracterizată morfologic prin prezența de celule gigante multinucleate în miocard, eventual cu leziuni granulomatoase în alte organe, iar clinic prin instalarea relativ rapidă a unei insuficiențe cardiace congestive.

Aspectele patologice sunt similare cu cele din miocarditele severe, cu evoluție progresivă: dilatație biventriculară, uneori trombi intracavitari și arii de necroză miocardică. Microscopic este prezent un infiltrat inflamator extensiv, compus din eozinofile, histiocite, precum și celule gigante multinucleate, în special în ariile de necroză.

Etiologia acestui tip de miocardită este necunoscută, dar nu astfel de tablou anatomoclinic a fost semnalat la timoame, lupus eritematos sistemic, tireotoxicoză, sarcoidoză, infecții cu micobacterii și fungi. S-a sugerat că miocardita cu celule gigante s-ar produce printr-o reacție autoimună, inițiată de diverși stimuli, eventual virali.

Tabloul clinic este al unei miocardite severe, de obicei cu evoluție subacută, manifestată prin cardiomegalie, disritmii, insuficiență cardiacă congestivă și eventual deces subit.

Tratamentul pare puțin activ; el include măsuri suportive cardiace și administrarea de corticosteroizi și substanțe imunosupresoare, eventual ciclosporină.

REJECȚIA DE ALLOGREFĂ CARDIACĂ

De la introducerea ciclosporinei în perioada 1980, ca principală medicație pentru prevenirea și tratamentul rejecției, transplantul de cord a devenit o metodă relativ larg aplicată (peste 1 500 transplante anual), pentru unele cardiopatii cu risc vital în 6–12 luni. În prezent, supraviețuirea este în medie de 83% la 1 an și de 75% la 5 ani.

Transplantul cardiac ridică numeroase probleme de selecție a primitorului, evaluarea și tratamentul inimii donatorului, probleme tehnice, complicații și

urmărire postoperatorie, dar cele mai importante privesc reacțiile de rejecție a grefei cardiace. Aceasta s-ar produce cu o incidență maximă în primele 3 luni de la transplantare, 84% din transplante având cel puțin un episod de rejecție în această perioadă, în condițiile unei optime selecții.

Episoadele de rejecție ale allogrefei cardiace realizează un tablou anatomoclinic similar cu al unei miocardite, produsă evident printr-un mecanism imunologic.

Manifestările clinice ale rejecției se produc în primele zile sau săptămâni de la transplantare, cu instalarea unei insuficiențe cardiace drepte. O parte din episoadele de rejecție sunt acute, precoce și severe, altele sunt moderate, iar altele sunt tardive și ușoare. Detectarea lor clinică sau prin metode neinvazive este relativ tardivă și BEM din VD sau sept reprezintă metoda standard pentru detectarea rejecției, gradarea leziunilor și evaluarea eficienței medicației imunosupresive. BEM este indicată la fiecare 10 zile în primele 6 săptămâni, la 2 săptămâni în perioada 6–12 săptămâni și lunar până la 6 luni.

Modificări morfologice ale rejecției acute comportă infiltrate cu limfocite T și grade variate de necroză miocitară și posibil vasculită, aspecte similare cu cele ale unei miocardite. Gradarea leziunilor histologice servește la precizarea severității episodului și la selecția medicației. În rejecția acută ușoară există edem endocardic și interstițial, infiltrat limfocitar mic perivascular și interstițial; când rejecția este moderată, infiltratul limfocitar este mai extensiv și apar necroze miocitare; în rejecția acută severă infiltratul difuz este mixt (limfocite, neutrofile și eozinofile) și sunt de asemenea prezente necroze miocitare, hemoragii și vasculite. Primele două aspecte histologice sunt în general reversibile, pe când ultimul este foarte greu de redus.

Diagnosticul episodului de rejecție se face în primul rând pe datele BEM. *Alte metode non invazive* sunt de asemenea folosite în mod seriat pentru a măsura depresia și disfuncția miocardică. Electrocardiograma arată o scădere a sumei voltajului QRS cu 20%, indice relativ valoros dacă se exclud alte cauze ale scăderii de voltaj. Ecocardiografia permite urmărirea, în dinamică, a unor parametrii morfologici și funcționali, care sugerează rejecția: creșterea grosimii peretelui posterior a VS, creșterea masei VS, descreșterea complianței diastolice și a performanței VS. Metodele radionucleare (scintigrafia cu Tc-99 pirofosfat, RMN) pot fi utile, ca de altfel și determinarea subseturilor de limfocite și a testelor de necroză miocardică. Toate acestea nu pot înlocui evaluarea prin BEM.

Tratamentul comportă imunosupresie, pentru a preveni rejecția allogrefei; el se începe în timpul procedurii de transplant și se continuă toată viața. În prezent se folosesc protocoale terapeutice standardizate cu trei imunosupresoare: ciclosporină, prednison și azathioprină, cu doze diferențiate pentru perioada postoperatorie precoce și tardivă. Episoadele de rejecție acută, în raport cu gravitatea lor, necesită pulsterapie cu metilprednisolon sau prednison oral și eventual anticorpi monoclonali anti T și globulină antitimocite.

MIOCARDITE DE CAUZĂ TOXICĂ

O mare varietate de substanțe chimice sau medicamente pot afecta prin mecanism toxic miocardul. Efectele toxice sunt condiționate de cantitatea de substanță, de timpul de expunere și de un factor individual de susceptibilitate. Uneori, fenomenele toxice miocarditice se asociază cu cele de hipersensibilizare și cu vasculite.

În unele cazuri, modificările miocarditice sunt acute și tranzitorii și se asociază cu infiltrat inflamator și necroze miocitare, realizând un aspect morfologic de miocardită nespecifică, de origine toxică (cocaină, litium, ciclofosfamidă). Afectarea miocarditică poate fi simptomatică, dar adesea nu are expresie clinică, fiind detectabilă numai prin explorări paraclinice. Alte substanțe produc modificări cronice miocardice, cu aspect clinic de cardiomiopatie (antracicline), cu sau fără insuficiență cardiacă.

Substanțele chimice industriale, cu toxicitate miocardică potențială sunt numeroase, dar mai importante sunt: arsenicul, hidrocarburile, bariul, cobaltul, plumbul, fosforul. Cazurile de toxicitate miocardică sunt ocazionale. În schimb *medicamentele* care sunt susceptibile de a produce miocardită toxică sunt numeroase (tabelul VI). Dintre acestea se detașează medicamentele folosite în chimioterapia neoplaziilor și hemopatiilor maligne (tabelul VII).

Antraciclinele (daunorubicina, doxorubicina, adriamicina) sunt și relativ larg folosite în chimioterapia tumorilor solide și a hemopatiilor maligne. Eficacitatea lor este remarcabilă, mai ales în asociație cu alte medicamente ca: bleomicina, vincristina, ciclofosfamida, corticosteroizi.

În raport cu doza cumulativă totală apare o toxicitate cardiacă, acută sau cronică. Incidența cardiomiopatiei prin doxorubicină este de 1,7%, dar crește pentru daunorubicină la 4,4%. Toxicitatea apare la doze cumulative mai mari de 500 mg/m^2 pentru doxorubicină și frecvența complicațiilor crește la doze mai mari. De aceea se recomandă ca dozele cumulative de doxorubicină să fie mai mici de 450–500 mg/m^2 și de 500–600 mg/m^2 pentru daunorubicină. Unii factori asociați, pe lângă doza de drog, pot avea un rol sinergic în inducerea afectării cardiace: asocierea cu agenți alkilanți sau cu iradierea mediastinală, vârstele extreme, hipoxia, cardiopatiile persistente (HTA, boală coronară, valvulopatii).

Manifestările de cardiotoxicitate la antracicline apar în cadrul unor tulburări gastrointestinale sau de mielosupresie, sau independent de acestea. Ele pot fi acute sau precoce și/sau cronice.

Cardiotoxicitatea acută sau precoce poate fi sugerată de modificări electrocardiografice recente (descreșterea voltajului QRS, modificări ale seg. ST și undei T) și tranzitorii; acestea pot să apară la aproximativ 11% din bolnavi, la câteva zile după administrarea drogului. Au mai fost notate: aritmii, disfuncție ventriculară stângă, sindrom de miopericardită și chiar infarct miocardic și moarte subită.

Cardiotoxicitatea cronică sau tardivă apare în medie la 5 săptămâni după ultima administrare a drogului, de regulă după doze cumulative mari (poate fi și relativ precoce la 10 zile sau foarte tardiv la 190 zile), sub aspect clinic de CMD, însoțită de obicei de insuficiență cardiacă congestivă refractară la tratament. Prognosticul cardiomiopatiei și insuficienței cardiace este sever, cu o

TABELUL VI

Medicamente care pot produce miocardite toxice

Amfetamine	Ciclofosfamida
Amsacrina (ANSA)	Clorochina, hidroxiclorochina
Angiotensina II	Cobalt (săruri)
Antidepresive triciclice	Emetina (dihidroemetina)
Antihipertensive	Fenotiazine
Antracicline	5-Flurouracil
Arsenicale	Imunosupresoare
Barbiturice	Litiu (carbonat)
Catecolamine	Paracetamol
Cocaina	Xantine (cofeina, teofilina)

TABELUL VII

Medicamente folosite în chimioterapia neoplaziilor și toxicitatea cardiacă

Drog	*Toxicitate cardiacă*
Amsacrine	Aritmii, cardiomiopatie
Busulfan	Fibroză pulmonară Hipertensiune pulmonară Fibroză endocardică
Cisplatiniu	Modif. ECG; leziuni oclusive coronare
Ciclofosfamida	Miocardită
Citosine arabinoside	Insuf. card. congestivă Pericardită
Doxorubicine	Modif. ECG, cardiomiopatie
Etoposide	Infarct miocardic
5-Flurouracil	Miocardită, leziuni ocluzive vasculare
Methotrexat	Modif. ECG
Mitomicina	Modif. ECG

rată de mortalitate medie de 50%. Uneori cardiotoxicitatea se manifestă numai prin disfuncție ventriculară stângă, revărsat pericardic, sindrom de debit cardiac mic.

Modificările morfologice macroscopice sunt similare cu cele din CMD. Microscopic există o reducere a numărului de fibre miocardice și intense leziuni degenerative, cu pierderea completă a elementelor contractile. Astfel, miofibrilele prezintă leziuni litice, sunt reduse numeric, există distorsiuni și rupturi ale liniilor Z, iar mitocondriile apar tumefiate, conțin incluzii și au crestele deteriorate. Modificări morfologic mai puțin întinse se pot constata și în afara elementelor clinice de cardiotoxicitate.

Patogenia alterărilor miocardice este complexă. Doxorubicina se leagă de acidul dezoxiribonucleic din nuclei și mitocondrii, reducându-se astfel sinteza de acizi nucleici și proteine. Drogul inhibă producerea de ATP, interferă cu pompa de Na^{+}–K^{+} sarcolemală, inhibă fosforilarea oxidativă, poate provoca un

răspuns imun, deprimă respirația celulară prin inhibarea coenzimei Q și produce necroză miocardică probabil prin încărcare cu calciu.

Diagnosticul cardiotoxicității trebuie să fie precoce, pentru că manifestările clinice sau explorarea convențională evidențiază tardiv afectarea miocardică. În prezent sunt utilizate ecocardiografia și mai sigur ventriculografia radioizotopică pentru diagnosticul precoce al disfuncției diastolice și sistolice care însoțesc cardiotoxicitatea. BEM este metoda care evidențiază cel mai precis toxicitatea doxorubicinei și există în prezent scheme de evaluare cardiacă care includ ventriculografia radioizotopică și BEM, pentru monitorizarea pacienților care primesc drogul.

Prevenirea toxicității cardiace a antraciclinelor se face prin nedepășirea dozelor cumulative maxime, administrarea drogului în infuzie continuă și nu în bolus, administrarea de doze mici și repetate. Unele medicamente ar preveni cardiotoxicitatea: vit. E, compușii SH, blocanții de Ca, blocanții adrenergici și histaminergici. În prezent sunt în dezvoltare analogi de antracicline, care își mențin efect antitumoral dar nu au toxicitate cardiacă.

CAPITOLUL X

CARDIOMIOPATIILE

Prof. dr. L. GHERASIM

DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Cardiomiopatiile (CM) constituie un grup heterogen de boli de cauze diverse, caracterizate prin afectarea inițială și predominantă a miocardului. Definiția are un sens restrictiv, întrucât ea exclude din CM afectarea miocardului care survine secundar valvulapatiilor, cardiopatiei ischemice, hipertensiunii arteriale sistemice, hipertensiunii arteriale pulmonare și malformațiilor congenitale.

Conform definiției miocarditele, care sunt procese inflamatorii afectând direct miocardul, nu ar reprezenta decât un subgrup al CM. Totuși, caracterele anatomoclinice și etiologice ale miocarditelor sunt suficient de specifice pentru a le conferi o autonomie ce permite separarea lor din grupa CM.

Cardiomiopatiile reprezintă o problemă importantă în cardiologie, sub aspect epidemiologic, patogenic, clinic și terapeutic, în unele zone geografice producând aprox. 1/3 din insuficiențele cardiace.

Clasificarea CM este în prezent relativ bine precizată: ea are în vedere criterii etiologice şi morfofuncţionale.

Sub raport *etiologic* CM pot fi împărţite în: a) idiopatice sau primare (de cauză necunoscută); b) secundare sau specifice a căror cauză este cunoscută sau afectarea miocardului este numai o manifestare în cadrul unor boli sistemice, heredofamiliale, metabolice, neurologice etc. (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea etiologică a cardiomiopatiilor

A. **Idiopatice** (primare – cauză necunoscută)
Cardiomiopatia dilatativă idiopatică
Cardiomiopatia hipertrofică
Cardiomiopatia restrictivă idiopatică
Endocardita fibroplastică Löffler
Endomiocardofibroza
Fibroelastoza endocardiacă (primară)
Cardiomiopatia aritmogenă a VD
Sclerodistrofia ţesutului de conducere (boala Lenègre)
Fibroza atrială idiopatică (atriu papiraceu)

B. **Cauză neclară,** în context clinic particular
Cardiomiopatia peripartum
Cardiomiopatia alcoolică (?)
Fibroelastoza endocardiacă (secundară)

C. **Secundare** (specifice)
I. *Metabolice*
1. Nutriţionale
Carenţiale (beri beri, deficit de seleniu etc.)
Prin exces (obezitate)
Iatrogene (deficit de fosfor, diselectrolitemii)
2. Endocrine (acromegalie, tirotoxicoză, mixedem)
3. Metabolism anormal
Tezaurismoze (glicogenoze, mucopolizaharidoze, hemocromatoză, lipoidoze etc.)
Depuneri de substanţe anormale (amiloidoze)
Fără depuneri semnificative (uremie, hemocistinurie)

II. *Afecţiuni sistemice*
1. Colagenoze şi alte boli ale ţesutului conjunctiv
2. Boli granulomatoase neinfecţioase (sarcoidoza, histiocitoza x)
3. Boli hematologice (anemii, leucoze)
4. Boli neoplazice (metastaze, carcinoid)
5. Alte boli (sindromul Reye, boala Whipple)

III. *Afecţiuni neurologice, neuromusculare şi musculare (nemetabolice)*
1. Distrofii musculare ereditare (cu sau fără miotonie)
2. Ataxia Friedreich şi alte degenerescenţe spinocerebeloase ereditare
3. Atrofii musculare neurogene ereditare
4. Miopatii şi boli musculare nemetabolice (miopatii congenitale, miopatii mitocondriale, Myasthenia gravis etc.)
5. Alte boli neurologice (ex. sindromul Laudry-Guillain-Barré)

IV. *Toxice* (însoțite sau nu de miocardite)
1. Biologice (veninuri de animale, otrăvuri vegetale)
2. Industriale (fosfor, cobalt, arsenic, oxid de carbon)
3. Medicamentoase (digitală, citostatice, antidepresive triciclice, litiu)

V. *Agenți fizici*
1. Termici
2. Radiații ionizante
3. Electricitate

Unele CM au etiologie incertă, dar au un cadru clinic particular, astfel încât sunt greu de clasificat.

Din punct de vedere *morfofuncțional* CM pot fi împărțite pe baza caracterelor fiziopatologice principale (hemodinamice) așa cum au fost definite de Goodwin în: 1) CM dilatative sau cu dilatație (congestive); 2) CM hipertrofice; 3) CM restrictive (sau infiltrativ-restrictive).

În *CM cu dilatație* anomalia de bază este diminuarea funcției sistolice, urmată de dilatație camerală (uni- sau biventriculară) și frecvent de congestie venoasă pulmonară și în final sistemică. În *CM hipertrofică* anomalia principală o constituie hipertrofia disproporționată a VS și uneori și a VD, care tipic afectează septul mai mult decât peretele liber, dar uneori este concentrică; urmarea hipertrofiei este alterarea funcției diastolice, funcția sistolică fiind în general exagerată sau normală.

În *CM restrictivă,* afectarea miocardului nehipertrofică și nedilatativă și eventual a endocardului, se însoțește de diminuarea funcției diastolice, cu o umplere ventriculară îngreunată și de prezervarea funcției sistolice (cel puțin inițial).

Caracteristicile hemodinamice servind la clasificarea funcțională a CM nu sunt absolut specifice fiecărei grupe, ele se pot regăsi cu pondere diferită și în celelalte grupe. În unele cazuri de CM secundare (specifice) același factor etiologic poate provoca o CM, care din punct de vedere fiziopatologic se poate comporta în mod diferit (de ex. CM din amiloidoză, CM din hemocromatoză etc.).

De obicei CM primitive sau secundare, dilatative, hipertrofice sau restrictive, evoluează spre insuficiență cardiacă congestivă, prin disfuncție predominent sistolică sau diastolică, în raport cu profilul hemodinamic. Există însă afectări miocardice morfologic difuze sau localizate care nu provoacă *per se* tulburări hemodinamice (funcție sistolică și diastolică normale sau aproape normale), dar care se pot manifesta numai prin tulburări de ritm și de conducere semnificative, sau uneori prin modificări morfologice electrocardiografice.

Biopsia endomiocardică. Biopsia endomiocardică (BEM), perfecționată în ultimii ani, permite un diagnostic morfologic și cel mai adesea și etiologic *intra vitam,* în majoritatea cazurilor în care celelalte mijloace de explorare se dovedesc nediagnostice. Bioptoamele-cateter se introduc percutan, transvenos pentru biopsii din ventriculul drept (VD) și septul interventricular și transarterial (de obicei tehnica Seldinger) pentru biopsii din ventriculul stâng (VS). Pentru a se obține un nivel satisfăcător de sensibilitate, trebuie recoltate 5–7 fragmente din zonele de interes (VD, sept, VS), din care cel puțin 3 trebuie

examinate în microscopie optică, celelalte fiind examinate în microscopie electronică sau servind pentru studii imunologice (imunofluorescență, imunohistochimie), virologice sau de alte tipuri.

Indicațiile actuale ale BEM, sunt în majoritatea cazurilor în legătură cu diagnosticul unor CM primare sau secundare, inclusiv al miocarditelor. BEM își mai găsește indicații în evaluarea determinărilor cardiace din bolile sistemice (amiloidoză, sarcoidoză, tezaurismoze etc.), în unele CM restrictive – pentru diferențierea de pericardita constrictivă, în monitorizarea cardiotoxicității medicamentelor, în unele aritmii cardiace semnificative fără cauze aparente, în scop de cercetare etc. BEM repetate se folosesc de rutină pentru studiul inimii transplantate și diagnosticul rejetului de grefă. Indicațiile BEM sunt în extensie și rezultatele morfologice sau imunologice obținute pot sta la baza unor decizii terapeutice majore. În bolile focale BEM poate fi nediagnostică dacă fragmentele obținute reprezintă țesut miocardic neafectat. Diagnosticul exact morfologic este posibil în 80% din cazurile în care s-a efectuat o BEM. În caz de eșec BEM se poate repeta.

Deși este o metodă invazivă, BEM a devenit suficient de sigură, morbiditatea fiind mică (1–3% din cazuri), iar mortalitatea zero. Complicațiile cele mai frecvent sunt hemopericardul (nesemnificativ), perforația de sept, aritmiile supra- și/sau ventriculare, blocul de ramură, pneumotoraxul (minim) după abord venos și embolismul sistemic (după BEM de VS) sau pulmonar (după BEM de VD). Ghidajul ecografic al BEM poate evita o parte din complicații.

CARDIOMIOPATIILE DILATATIVE

Cardiomiopatiile dilatative sau cu dilatație (CMD), numite uneori și congestive, constituie un grup de boli miocardice caracterizate prin insuficiență contractilă primară și dilatație cardiacă secundară ei.

Există numeroase cauze cunoscute de CMD, numite astfel și cardiomiopatii dilatative secundare și o formă de CMD idiopatică sau primară (tabelul II). Dilatația cardiacă rezultând din HTA, boala coronară, valvulopatii sau cardiopatii congenitale nu reprezintă în fapt o cardiomiopatie. În ultimul timp se folosește din ce în ce mai des termenul de cardiomiopatie ischemică, pentru dilatația cardiacă rezultând dintr-o afectare coronară cronică, cu sau fără infarct miocardic antecedent; în această situație afectarea contractilității nu este primară ci secundară ischemiei. Cardiomiopatia ischemică este o realitate clinică și hemodinamică, adesea greu de diferențiat de CMD idiopatică.

CMD idiopatică servește ca model pentru fiziopatologia clinică, diagnosticul și tratamentul întregului grup de CMD; diferențierea însă a formei idiopatice de cele secundare, uneori potențial reversibile, are implicații importante sub raport prognostic și terapeutic.

TABELUL II

Cauze cunoscute de CMD*

Toxice
- Alcool
- Agenți chemoterapeutici (doxorubicină, bleomicină)
- Cobalt
- Agenți antivirali (zidovudine, didanosine, zalcitabine)
- Fenotiazine
- Monoxid de carbon
- Plumb
- Cocaină
- Mercur

Anomalii metabolice
- Deficiențe nutriționale (thiamină, seleniu, carnitină)
- Boli endocrine (hipotiroidie, acromegalie, tireotoxicoză, boala Cushing, feocromocitom)
- Diabetul zaharat
- Diselectrolitemii (hipocalcemie, hipofosfatemie)

Cauze inflamatorii și infecțioase
- Infecțioase
  - Virale (v. Coxsackie, v. citomegalic, HIV)
  - Ricketsiene
  - Bacteriene
  - Fungice
  - Parazitare (toxoplasmoză, trichineloză, b. Chagas)
- Non infecțioase
  - Boli colagen vasculare (LES, scleroza sistemică, dermatomiozita)
  - Miocardite prin hipersensibilizare
  - Sarcoidoza
  - CM *peri partum*

Cauze neuromusculare
- Distrofia musculară Duchenne
- Distrofia musculară facioscapulohumerală
- Distrofia Erb
- Distrofia miotonică
- Ataxia Friedreich

Cardiomiopatii familiale

* O parte din CMD de cauză cunoscută (secundare) sunt parțial reversibile, ca de exemplu o parte din cele produse de toxine sau anomalii metabolice, boli endocrine, miocardite parazitare, sarcoidoză etc.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ IDIOPATICĂ

Cardiomiopatia dilatativă idiopatică (CMD idiopatică) este o boală miocardică primară de cauză necunoscută, caracterizată prin dilatația VS sau biventriculară și insuficiență contractilă.

Incidența afecțiunii nu este bine cunoscută, depinde de criteriile de diagnostic folosite, dar incidența anuală în țările europene și S.U.A. variază între 5–10 cazuri la 100 000 locuitori. Există variații regionale ale incidenței în diverse părți ale globului și în unele țări subdezvoltate (din Africa) CMD ar reprezenta până la 1/3 din totalul cazurilor de insuficiență cardiacă congestivă.

CMD idiopatică se întâlnește mai frecvent la bărbați și la o vârstă mai mică – decadele 3–5 – decât vârsta la care survine cardiopatia ischemică.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia CMD idiopatice nu se cunoaște, dar se iau în considerare 3 mecanisme de bază: 1. miocardita virală; 2. anomaliile imune; 3. factorii familiali și genetici. Este posibil ca boala să fie un sindrom plurietiologic.

1. Una din cauzele probabile o reprezintă **miocarditele infecțioase** transformate printr-un mecanism imunologic în CMD. Injuria miocardică inițială ar declanșa un răspuns imun care se autoîntreține, conducând la o boală progresivă. Argumentele susținând această ipoteză provin din datele de BEM, care au identificat infiltrat inflamator miocardic (inconstant) și din creșterile titrurilor de anticorpi față de virusul coxsackie B_3 (de asemenea inconstant). Până în prezent lipsesc argumentele virusologice și morfologice sigure asupra relației miocardită virală – CMD, dar se apreciază că aprox. 15% din miocarditele virale au o evoluție în luni sau ani către o CMD.

2. **Ipoteza anomaliilor imune** se bazează pe existența unor modificări de imunitate celulară și umorală în CMD, ca de altfel și în miocardite. Au fost identificate scăderea activității limfocitelor killer (mecanism de apărare antiviral) și a limfocitelor supresoare. Activarea celulelor T ar rezulta din interacțiunea dintre un antigen străin (virusuri) sau dintre alterarea expresiei antigenelor HLA de pe miocite. Acest proces ar conduce nu numai la activarea celulelor T citotoxice, dar și la producerea de anticorpi specifici capabili să lezeze și să distrugă miocitele. În CMD au fost astfel identificați autoanticorpi față de o varietate de antigene cardiace, dar nu este precizat dacă ei sunt o cauză sau numai o consecință a bolii.

3. **Incidența familială** a bolii ar fi semnificativă (sub 20%), dar cu mult inferioară aceleia întâlnită în cardiomiopatia hipertrofică. Formele nonfamiliale nu pot fi deosebite, pe date clinice și histopatologice, de formele familiale. Modul de transmitere ar fi autosomal dominant, sau cu transmisie recesivă dependentă de cromozomul X, dar boala este genetic heterogenă. Pentru ipoteza genetică s-au găsit unele argumente, printre care și asocierea semnificativă cu HLA clasa II (DR și DQ). Datele existente sugerează existența unei predispoziții genetice pentru CMD idiopatică, locusul afectat fiind unul cunoscut a se asocia cu imunoreglarea.

MORFOPATOLOGIE

La **examenul macroscopic** inima este dilatată, iar miocardul este cel mai adesea palid şi flasc. Dilataţia cuprinde de regulă toate cavităţile, dar mai ales ventriculul stâng. Masa miocardului este mărită şi greutatea inimii crescută, dar frecvent grosimea pereţilor este normală sau chiar subnormală. În aproximativ 25% din cazuri există mici zone de fibroză macroscopică interesând mai ales VS, iar endocardul poate fi îngroşat. Interesarea muşchilor papilari de către procesul fibrotic provoacă disfuncţie papilară cu regurgitaţii atrioventriculare (mai ales insuficienţă mitrală). Trombuşii murali sunt frecvenţi în special în vârful VS. Arterele coronare sunt normale la tineri sau nu prezintă stenoze semnificative la cei mai în vârstă.

La examenul *post mortem* sau *intra vitam* (fragmente obţinute prin BEM), **modificările microscopice** şi ultrastructurale sunt nespecifice ca şi cele citochimice. Se găsesc zone de fibroză interstiţială şi perivasculară, adesea extinse, mici zone de necroză miocitară, uneori infiltraţii celulare discrete sau diverse anomalii structurale, în special mitocondriale. Frecvent, există creşteri ale activităţii lacticodehidrogenazelor miocitare şi depleţii ale enzimelor mitocondriale (succinat dehidrogenază) sau proporţii crescute de miozină fetală sau de subunităţi alfa ale proteinei inhibitoare faţă de legarea de nucleotidul guanină.

FIZIOPATOLOGIE

Insuficienţa contractilă face ca o sarcină hemodinamică normală să constituie o sarcină excesivă pentru fibra miocardică cu depresie primară a contractilităţii. Fracţia de ejecţie (FE) respectiv volumul (debitul) sistolic scad, iar inima recurge la mecanismul compensator diastolic şi se dilată; ca urmare creşte forţa contracţiei (mecanismul Frank-Starling) şi, independent de aceasta, pentru acelaşi grad de scurtare a fibrelor, respectiv pentru aceiaşi FE, debitul sistolic se măreşte. Dilataţia se realizează prin creşterea presiunii de umplere ventriculară care se transmite retrograd spre atrii şi apoi la venele pulmonare sau sistemice.

Spre deosebire de celelalte CMD, în CMD idiopatică, iniţial, înainte de producerea fibrozei complianţa ventriculară este mai mare. Din această cauză presiunile din atrii, respectiv din venele pulmonare sau sistemice pot fi normale sau numai uşor crescute în repaus, cu toată dilataţia ventriculară. Dilataţia cardiacă excesivă anulează însă avantajele mecanismului diastolic şi devine deletară. Se produce un dezechilibru între lungimea aparatelor valvulare mitral şi/sau tricuspidian, acum prea mică, şi diametrul crescut al cavităţilor ventriculare, urmat de incompetenţă valvulară şi regurgitaţii atrio-ventriculare care reduc debitul sistolic efectiv. Pe măsură ce dilataţia progresează complianţa ventriculară diminuă, fiind necesare presiuni de umplere mai mari. Fibroza interstiţială micşorează şi ea complianţa ventriculară, iar dilataţia şi staza din cavităţi favorizează formarea trombuşilor murali. Dilataţia cardiacă creşte tensiunea parietală şi măreşte astfel necesarul de oxigen al miocardului.

Insuficienţa expulziei duce la creşterea volumului telesistolic ventricular. Debitul cardiac poate fi menţinut un timp normal în repaus prin tahicardie compensatoare, dar creşte insuficient la efort. Scăderile FE, constante în CMD,

dar care rămân peste 0,40 nu au în general expresie clinică în repaus şi provoacă numai dilataţie cardiacă uşoară; este rar însă ca în CMD idiopatică FE să nu coboare sub 0,40 şi de la aceste valori disfuncţia sistolică devine simptomatică. Raportul dP/dt, V_{CF} şi ceilalţi indicatori ai funcţiei sistolice sunt diminuaţi, iar ejecţia se scurtează din cauza debitului sistolic mic. În afectările ventriculare stângi, aproape totdeauna prezente, cu timpul apare o hipertensiune pulmonară reactivă, iar în evoluţie şi insuficienţă cardiacă dreaptă. Aritmiile şi tulburările de conducere contribuie, când apar, la scăderea debitului cardiac.

TABLOU CLINIC

Brandenburg a sugerat că o CMD poate fi observată în 3 stadii: asimptomatică; boală moderat severă; boală severă, de obicei cu insuficienţă cardiacă refractară.

Stadiul asimptomatic. Pacienţii pot fi detectaţi în acest stadiu, în timpul unui examen medical general, prin identificarea unei insuficienţe mitrale medii, unei cardiomegalii stângi, cu sau fără galop la auscultaţie prin descoperirea unor anomalii ECG neexplicate sau unei umbre cardiace mărite la examenul radiologic. Pacienţii pot fi stabili o perioadă, chiar de ani, sau, fără o cauză aparentă, să devină simptomatici.

Stadiul simptomatic se poate întinde pe o perioadă de luni sau ani.

Debutul clinic al CMD idiopatice este de regulă insidios, cu simptome de debit cardiac mic, dar uneori poate fi relativ brusc prin insuficienţă ventriculară acută, tulburări paroxistice de ritm sau de conducere, embolii sau moarte subită.

Cel mai frecvent simptomele iniţiale sunt fatigabilitatea şi dispneea de efort progresivă; peste 1/4 din bolnavi remarcă dureri toracice anterioare – atipice pentru o boală coronariană. Uneori, manifestările clinice sunt precedate de un episod infecţios de căi respiratorii de tip viral, fără să se poată preciza o legătură directă între acesta şi afecţiunea miocardică; mai frecvent însă episodul infecţios este numai un factor revelator al CMD.

Ulterior se instalează insuficienţa cardiacă de repaus, de regulă iniţial stângă, mai rar biventriculară de la început şi de excepţie insuficienţa cardiacă dreaptă izolată.

La examenul fizic se pune în evidenţă o cardiomegalie predominant stângă, cu impuls apical mai slab. În raport cu stadiul evolutiv al bolii se mai întâlnesc, cu frecvenţă variabilă şi în diverse combinaţii: impuls presistolic atrial stâng; impuls ventricular drept; tahicardie sinusală (relativ rezistentă la tratament) sau fibrilaţie atrială (aprox. 20%) sau/şi aritmii ventriculare complexe; galop atrial şi/sau ventricular; sufluri de regurgitaţie atrioventriculară (mai ales mitrală), însoţite sau nu de dedublare paradoxală a zgomotului 2; puls periferic mic; semne de stază şi hipertensiune pulmonară; stază venoasă în marea circulaţie, hepatomegalie de stază, retenţie hidrosalină variabilă. Zgomotele de galop şi suflul de insuficienţă mitrală pot fi induse sau accentuate de un efort izometric; galopul ventricular de regulă persistă aproape nedefinit, dar suflul de insuficienţă mitrală poate regresa sau dispărea odată cu reducerea manifestărilor de insuficienţă cardiacă. În general, la prima decompensare cardiacă răspunsul la tratament este relativ rapid şi pacientul poate deveni asimptomatic sau puţin simptomatic, deşi cardiomegalia rămâne practic nemodificată.

EXPLORĂRI

Există numeroase mijloace de explorare paraclinică în CMD idiopatică, invazive şi noninvazive, folosite pentru confirmarea diagnosticului şi aprecierea gradului disfuncţiei ventriculare; o parte din metodele de explorare sunt folosite cu scopul de a elimina o CMD secundară. Frecvent explorarea noninvazivă este suficientă şi nu sunt necesare explorări complexe.

Electrocardiograma are practic totdeauna modificări, fără specificitatea, care simulează pe cele întâlnite în boala coronariană. Modificările primare ST–T, invariabil prezente, sunt nespecifice şi pot fi discrete. Se pot întâlni, de asemenea, semne de HVS, BRS, unde Q patologice şi diverse aritmii. Undele Q patologice, în raport cu fibroza interstiţială (pseudoinfarct), nu pot fi diferenţiate adesea de cele datorate unei necroze sau cicatrici ischemice, în absenţa unor ECG seriate. Monitorizarea tip Holter poate detecta o incidenţă ridicată a aritmiilor atriale şi ventriculare (până la 80%), care nu sunt prezente în cursul examenului obişnuit.

Examenul radiologic convenţional este mai puţin sensibil decât ecocardiografia în decelarea cardiomegaliei care este globală şi cuprinde nediferenţiat cele 4 camere cardiace.

În stadiile avansate ale bolii, silueta cardiacă poate simula un revărsat pericardic, dar examenul pulmonar arată staza venoasă pulmonară, semne de HTP, adesea revărsate pleurale sau chiar edem alveolar.

Examenul ecocardiografic reprezintă explorarea noninvazivă cea mai importantă prin acurateţea, simplitatea şi inocuitatea sa. Aspectul tipic este al unei cardiomegalii globale – în special ventriculare, cu hipokinezie difuză şi eventuale dissinergii, creşterea diametrelor telesistolic şi telediastolic şi reducerea variabilă, dar constantă, a FE. Grosimea pereţilor ventriculari este de obicei normală, deşi masa ventriculară poate fi crescută, când există dilataţie importantă. Se mai pot găsi semne ecografice indirecte de debit mic, complianţă scăzută, insuficienţă mitrală şi/sau tricuspidiană – prin mecanism nevalvular –, şi mai ales prezenţa de trombi murali în ventriculul stâng sau drept. Ecocardiografia permite evaluarea corectă a funcţiei ventriculare stângi, sistolică şi diastolică, cu implicaţii importante pentru prognostic.

Metodele nucleare sunt utile atât pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial al CMD, cât şi pentru evaluarea disfuncţiei ventriculare.

Ventriculografia izotopică (hematii marcate cu Tc 99 m) arată dilataţie biventriculară şi descreşterea globală a contractilităţii, în special a VS. Informaţiile sunt asemănătoare cu cele furnizate de ecocardiografie, astfel încât metoda are indicaţii limitate, în special pentru evaluarea mai corectă a FE sau când examenul eco nu poate fi realizat tehnic (fereastră ecografică slabă).

Scintigrama de perfuzie miocardică (Tl 201 şi recent Sesta MIBI–Tc 99 m) (Hexakis 2-metoxi-2-isobutil isonitril-Tc 99 m şi Teoboroxim-Tc 99 m) în repaus şi la efort este utilă mai ales pentru deosebirea CMD idiopatice de CM ischemică. În CMD idiopatică majoritatea bolnavilor au o imagine scintigrafică de perfuzie a VS normală în repaus în prezenţa unei FE foarte mici. Uneori există mici defecte de perfuzie (fibroze nevasculare) care nu pot fi deosebite sigur de cele datorate interesării primare a coronarelor; defectele de perfuzie mai mari se întâlnesc în CM ischemică şi rareori în sarcoidoză.

Scintigrama de captare miocardică (Ga–67 sau anticorpi antimiozină marcați cu In 111) ajută la identificarea unui proces inflamator (miocardită) şi poate dispensa bolnavul de o biopsie endomiocardică.

Imaginile obținute prin tehnicile de **rezonanță magnetică nucleară** apar ca foarte promițătoare, dar metoda este încă puțin folosită. Se obțin date precise cu privire la dimensiunea cavităților, grosimea pereților sau masa miocardică, se pot evalua funcțiile sistolică şi diastolică şi cuantifica regurgitațiile atrioventriculare sau debitele sistolice stâng sau drept, cu o precizie mai mare decât prin ecocardiografie (Doppler).

Determinarea timpilor sistolici, care poate fi realizată sonografic în loc de fonomecanografic, are utilitate clinică actualmente neglijabilă. Perioada izometrică se alungeşte, iar raportul preejecție/ejecție creşte peste limita superioară a normalului (0,43); odată cu progresia insuficienței contractile ejecția se scurtează din cauza debitului sistolic mic.

Metode invazive. Mijloacele de explorare cardiacă invazivă se folosesc numai când cele neinvazive sunt nediagnostice, ceea ce se întâmplă mai rar în cazul CMD idiopatice, dar biopsia miocardică poate fi singura modalitate de stabilire a diagnosticului în unele situații.

La **cateterismul cardiac** presiunile de umplere ventriculară stângă, atrială stângă şi capilară pulmonară sunt de regulă crescute şi frecvent există hipertensiune arterială pulmonară reactivă. Frecvent sunt crescute şi presiunile telediastolică ventriculară dreaptă, atrială dreaptă şi venoasă centrală, dar aproape totdeauna presiunea telediastolică din VS este cu cel puțin 5 mmHg mai mare decât cea din VD. În formele drepte ale CMD nu există creşteri ale presiunilor în spatele VS. Debitele sistolic şi cardiac de regulă sunt diminuate, iar diferența arteriovenoasă de O_2 crescută.

Ventriculografia de contrast furnizează date asemănătoare cu ecocardiografia, astfel încât are indicații extrem de limitate.

Coronarografia, explorare esențială pentru diferențierea CMD idiopatice de CM ischemică, evidențiază coronare normale sau eventual stenoze nesemnificative. Utilitatea ei este însă mare pentru diferențierea originii undelor Q patologice, a defectelor de perfuzie din scintigrama miocardică radioizotopică şi a dissinergiilor ventriculare stângi; în cazul originii ischemice a anomaliilor apar obstrucții sau stenoze coronariene critice, acestea fiind absente în CMD.

Biopsia endomiocardică are indicații limitate în CMD; ea se efectuează mai ales pentru confirmarea sau excluderea unei forme secundare de CMD sau mai rar când scintigrama de captare miocardică cu Ga 67 sau cu anticorpi antimiozină marcați cu In 111 sugerează existența unei miocardite care trebuie tratată mai agresiv (imunodepresie).

Având în vedere că nu există modificări histologice specifice în CMD idiopatică, trebuie excluse alte cauze de dilatație cardiacă ce nu se însoțeşte de modificări specifice intramiocardice. În afara celorlalte riscuri ale BEM, există şi acela al dislocării de trombuşi.

Biopsiile extracardiace se practică pentru stabilirea unui diagnostic etiologic, posibil în cazul unor CMD secundare, înainte de a recurge la o biopsie miocardică, mai riscantă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al CMD idiopatice este unul de excludere şi se bazează pe stabilirea existenţei dilataţiei cardiace în prezenţa unei funcţii sistolice ventriculare diminuate şi eliminarea tuturor celorlalte cauze de dilataţie cardiacă însoţită de insuficienţă contractilă (disfuncţie predominant sistolică).

Diagnosticul diferenţial este complex şi include: bolile valvulare câştigate, cardiopatiile congenitale, afectarea cardiacă în HTA, cardiopatia ischemică şi CM secundare însoţite de cardiomegalie (tabelul III).

TABELUL III

Afectări cardiace mai frecvente care intră în diagnosticul diferenţial al CMD

Valvulopatii câştigate, în special insuficienţa mitrală
Cardiopatia hipertensivă
Cardiopatia ischemică, în special cardiomiopatia ischemică
Miocardita (subacută sau cronică)
Revărsatul pericardic
Cardiomiopatia alcoolică
Hemocromatoza
Sarcoidoza
Alte cardiomiopatii infiltrative
Disfuncţia tiroidiană
Boli de colagen şi vasculite (ex. miocardita lupică, dermatomiozita)
Cardiomiopatii în boli neurologice şi musculare

În general *bolile congenitale, valvulopatiile câştigate* se pot elimina uşor pe baza datelor clinice şi a explorărilor noninvazive convenţionale (în special ecografic). Uneori însă deosebirea între o *insuficienţă mitrală valvulară* severă şi o CMD idiopatică cu regurgitaţie mitrală secundară este extrem de dificilă şi nu este posibilă nici angiografic.

Cardiopatia hipertensivă cu dilataţie se poate confunda cu o CMD. Pentru a provoca dilataţie cardiacă, HTA sistemică trebuie să fie veche şi importantă, să fie însoţită şi de alte modificări în organele ţintă, sau să fie asociată cu o ischemie miocardică cronică. Creşterile uşoare şi/sau nepermanente ale valorilor tensionale, asociate cu dilataţie cardiacă în absenţa unei angine pectorale pledează pentru o CMD. *Cardiomiopatia ischemică* este de regulă precedată de infarcte miocardice sau dureri anginoase. În cazurile fără dureri coronariene şi fără anevrism de VS, undele Q patologice nu au valoare diagnostică sigură, la fel ca şi dissinergiile sau defectele de captare mici în scintigrama de perfuzie miocardică, astfel de modificări putându-se întâlni atât în CM ischemică cât şi în CMD idiopatică. De multe ori numai coronarografia clarifică situaţia. Captarea crescută de Ga 67 sau de anticorpi antimiozină marcaţi cu In 111 de către miocard pledează pentru o miocardită cu dilataţie cardiacă.

În cazurile rare de CMD idiopatică localizată numai sau predominent la nivelul VD trebuie excluse mai ales hipertensiunea pulmonară semnificativă, ceea ce necesită uneori un cateterism cardiac transvenos, o insuficienţă tricuspidiană organică şi o stenoză pulmonară (uşor de eliminat ecografic).

Deosebirea CMD idiopatice de *formele secundare de CMD* se bazează pe anamneză (de exemplu consumul de alcool, perioada *peri partum*), examenul general al bolnavului şi explorările ţintite, adesea complexe (inclusiv biopsie miocardică) şi uneori pe o probă terapeutică (de exemplu abstinenţa de la alcool).

EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, PROGNOSTIC

CMD idiopatică are o evoluţie progresivă spre insuficienţă cardiacă congestivă şi duce inevitabil, *per se*, inclusiv prin complicaţii, la deces.

Complicaţiile sunt relativ frecvente şi comune şi sunt puţin influenţate de tratament. *Emboliile sistemice şi/sau pulmonare* se întâlnesc cu o incidenţă anuală de aprox. 10%, uneori necorelate cu severitatea insuficienţei cardiace, impunând tratament anticoagulant profilactic. *Aritmiile* sunt frecvente şi adesea asimptomatice: fibrilaţia atrială se găseşte până la 20% din bolnavi, extrasistole ventriculare complexe (gradul 3 şi 4 Lown) la aprox. 90%, iar tahicardia ventriculară nesusţinută la aprox. 40% – atunci când se foloseşte pentru diagnostic monitorizarea ambulatorie (Holter). *Moartea subită* ar fi consemnată la 12% din pacienţii cu CMD idiopatică.

Supravieţuirea bolnavilor, de la instalarea insuficienţei cardiace, variază de la câteva luni la mai mult de 10 ani. Nu se cunoaşte durata perioadei asimptomatice, respectiv durata bolii de la apariţia dilataţiei cardiace şi a disfuncţiei ventriculare. Majoritatea bolnavilor decedează în decurs de 4 ani de la instalarea simptomelor şi la 5 ani supravieţuirea este de numai 25–30%; aceste procente par a se ameliora în ultimii ani, printr-un diagnostic şi tratament mai precoce şi mai activ. La o mică parte din bolnavi pot exista stabilizări sau chiar regresii temporare ale fenomenelor de insuficienţă cardiacă şi a cardiomegaliei, dar ulterior boala îşi reia cursul.

Prognosticul şi **mortalitatea** apar, în primul rând, corelate cu gradul disfuncţiei ventriculare şi cu severitatea aritmiilor ventriculare. Au fost izolaţi şi alţi predictori de mortalitate şi prognostic nefavorabil (tabelul IV), dar nici unul, luat izolat, nu are decât o valoare limitată.

TABELUL IV

Indicatori de prognostic nefavorabil

Gradul disfuncţiei VS (FE≤0,30)
Gradul cardiomegaliei (în special DTDVS la eco)
Hipokinezie cardiacă globală
I.C. cl. IV NYHA
Vârsta tânără (≤40 ani)
Sincope
Galop persistent sau insuficienţă cardiacă cronică
Bloc AV gr. I sau II, BRS
Hiponatremie (<130 mEq/l)
Concentraţii plasmatice crescute de norepinefrină, renină, FNA
Pres. cap. pulm. >20 mmHg, index cardiac <2,5 l/mp
Aritmii ventriculare potenţial maligne sau maligne

TRATAMENT

Tratamentul CMD idiopatice este relativ complex și în bună parte puțin specific. El are drept obiective prevenirea și tratamentul insuficienței cardiace, aritmiilor și tromboembolismului și în oarecare măsură controlul factorilor patogenici (tabelul V). Când este posibil, transplantul cardiac rămâne indicația terapeutică principală, atât la adulți cât și la copii.

TABELUL V

Opțiuni terapeutice pentru tratamentul CMD idiopatice
(după DEC. C. W., FUSTER V., 1994)

Tratament	*Indicații*
Folositor la majoritatea pacienților	
I.E.C.*	IC simptomatică; disfuncție ventriculară stângă simptomatică
Nitrați	Dureri anginoase sau asemănătoare; simptome congestive persistente
Diuretice	Expansiune volemică, retenție hidrosalină
Digoxin	Simptome persistente, în ciuda terapiei cu I.E.C.
Administrare de potasiu și magneziu	Diselectrolitemii
Tratament folositor la pacienții selectați	
Hidralazină+nitrați	Intoleranță la I.E.C.
Anticoagulare	FA parox. sau cronică; tromboză în VS; disfuncție ventriculară stângă severă
Defibrilator automatic implantabil	TV simptomatice care nu răspund la tratament antiaritmic
Droguri investigaționale	
Beta blocante	
Amiodaron	
Vesnarinone	
Pimobendan	
Amlodipine	
Pacing bicameral	

* inhibitori ai enzimei de conversie

La toți pacienții sunt necesare **măsuri generale de tratament:** reducerea activității fizice la strict necesar; repaus la pat în perioadele de decompensare cardiacă sau minim 3 luni, când se bănuiește o dilatație cardiacă postmiocarditică; suprimarea alcoolului și tutunului; reducerea aportului de sare.

Când disfuncția ventriculară este simptomatică și au apărut semne de **insuficiență cardiacă,** aceasta trebuie tratată în raport cu severitatea sa. *Diureticele* trebuie administrate cu moderație pentru a controla retenția hidrosalină și a reduce dispneea, dar ele nu sunt necesare când cardiomegalia este asimptomatică. Folosirea în exces a diureticelor poate reduce suplimentar debitul cardiac și crește fatigabilitatea sau favoriza diselectrolitemii, în special hipokaliemia.

Terapia vasodilatatoare reprezintă tratamentul inițial pentru orice pacient cu CMD idiopatică și disfuncție ventriculară simptomatică. Inhibitorii enzimei de conversie (în special enalaprilul) sau combinația hidralazină + nitrați sunt singurele vasodilatatoare dovedite până acum, care măresc în mod cert durata de viață a bolnavilor cu CMD idiopatică. Folosirea enalaprilului sau a altor IEC trebuie făcută relativ precoce, la apariția primelor semne de disfuncție ventriculară, și cu doze progresive (de ex. enalapril 5 mg × 2 ori pe zi, sau ramipril 2,5 mg × 2 ori pe zi). IEC cresc toleranța la efort și cresc FE și DC; folosirea lor este uneori limitată de nivelul TA (nu trebuie administrați la TA sistolice < 100 mmHg).

Folosirea *medicației inotrope* poate deveni indispensabilă, dacă manifestările de insuficiență cardiacă nu sunt controlate cu diuretice și IEC. Digitala, cu toate controversele ridicate (vezi „Tratamentul insuficienței cardiace") va fi administrată chiar dacă bolnavii sunt în ritm sinusal. Pe lângă efectul inotrop pozitiv, ea modulează activarea neurohormonală excesivă, fie direct, fie prin restabilirea funcției baroreflexe. În cazuri de insuficiență cardiacă avansată, pot fi încercate, pentru scurte perioade de timp, pentru a depăși o stare critică, dobutamină, xamoterol, pimobendan sau vesnarinona.

O parte din bolnavii cu CMD idiopatică beneficiază de tratamentul cu **beta blocante simpatice.** Există o experiență favorabilă cu metoprolol și atenolol, cu bucindolol și carvedilol (care pe lângă efectul betablocant au și o acțiune vasodilatatoare). Sub tratament capacitatea de efort ar crește, funcția cardiacă s-ar ameliora, ca și calitatea vieții. Beneficiul terapeutic ar fi mai mare la pacienții cu activare simpatică excesivă, reflectată prin tahicardie de repaus sau concentrații înalte de norepinefrină circulantă. Mecanismele de acțiune constau în contracararea efectelor defavorabile ale activității simpatoadrenergice crescute din insuficiența cardiacă: reducerea frecvenței cardiace și a necesarului de oxigen miocardic; reducerea acțiunii deletere a catecolaminelor în exces asupra miocardului (în primul rând aritmogeneză); inhibiția vasoconstricției simpatice; creșterea densității betareceptorilor adrenergici intramiocardici. Cu toate avantajele teoretice ale betablocantelor în CMD, terapia adesea eficientă trebuie folosită cu prudență.

Riscul important de embolism sistemic sau pulmonar în CMD a condus la indicația unei **anticoagulări orale** de lungă durată. Riscul este mai mare la pacienții cu cardiomegalie importantă sau disfuncție ventriculară stângă severă, FA recurentă sau permanentă, istoric de tromboembolism, tromboză intracavitară (dovedită ecografic) sau hipokinezie ventriculară difuză importantă. Cel puțin la această grupă de pacienți trebuie prescrise anticoagulante orale (de ex. acenocumarol), care să mențină timpul de protrombină la valori de 1,3–1,6 ori față de normal sau INR *(international normalized ratio)* la 2,0–3,0.

Terapia antiaritmică pentru prevenirea tulburărilor de ritm atât de frecvente în CMD idiopatică constituie o opțiune dificilă. Majoritatea antiaritmicelor folosite pe baze empirice (chinidina, procainamida, mexiletina, propafenona) au dat rezultate neconcludente sau negative, datorită eficienței mici sau efectului inotrop negativ sau proaritmic, în prezența unei disfuncții ventriculare severe. Până în prezent numai amiodarona în doze mici (200 mg/zi și pe termen lung) și-a dovedit eficiența în reducerea aritmiilor ventriculare.

În alegerea unui antiaritmic eficace se pot folosi și metode de explorare mai precise (monitorizare Holter, teste electrofiziologice), dar rezultatele în CMD idiopatică sunt neconcludente.

Terapia imunomodulatoare bazată pe ipoteza agresiunii autoimune a bolii nu a dat rezultate. Studiile controlate cu prednison nu au demonstrat vreo ameliorare a toleranței la efort, a FE sau a supraviețuirii.

CMD idiopatică rămâne **principala indicație a transplantului cardiac.** Selecția pacienților pentru transplant trebuie să fie riguroasă. Beneficiul cel mai bun se obține la pacienții sub 60 ani (tabelul VI), fără afectarea altor organe, cu semne de insuficiență cardiacă refractară, în ciuda unei terapii medicale optime.

TABELUL VI

Contraindicații absolute și relative pentru transplant cardiac
(după DEC. C. W., FUSTER V., 1994)

Absolute
- Infecție activă
- Teste serologice pozitive pentru HIV
- Cancer recent (sub 5 ani)
- Rezistență vasculară pulmonară fixă (≥5 u Wood)
- Incompatibilitate între donor și receptor
- Ulcer gastric sau duodenal activ
- Orice afecțiune sistemică care limitează speranța de viață sau compromite recuperarea
- Necomplianță la terapie

Relative
- Vârsta ≥ 60 ani
- TEP în ultimele 6 luni
- HTP moderată cu rezistență vasculară pulmonară 2–5 u Wood
- Diabet zaharat
- Boală vasculară cerebrală sau periferică
- Diverticuloză
- Cașexie cardiacă
- Hepatită cronică B sau C
- Titruri circulante mari de anticorpi HLA

Intervenția nu se va face la CMD idiopatice descoperite recent, și fără o supraveghere de aproximativ 6 luni, deoarece la unii pacienți performanța ventriculară se poate ameliora spontan (posibil datorită unui proces miocarditic în regresie). Date recente indică, după transplant cardiac, o ameliorare a calității vieții și o rată de supraviețuire de 79% la 1 an, 74% la 5 ani și 72% la 10 ani.

CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ

Cardiomiopatia (CM) alcoolică este o formă de CMD provocată de abuzul cronic de alcool etilic.

Este cea mai frecventă CMD secundară. Incidența ei nu este precizată, mai ales datorită diferențelor mari în distribuția geografică a abuzului cronic de alcool. Aproximativ 10% din băutorii mari dezvoltă o CM alcoolică manifestă clinic. Formele subclinice sunt mai frecvente.

Etiopatogenie. *Alcoolul etilic* își exercită *efectul toxic asupra miocardului direct* sau prin intermediul metabolitului său, acetaldehida. El mai poate să producă deficiențe nutriționale, în special carență de tiamină. Băuturile alcoolice conțin însă în afara alcoolului etilic și alte substanțe naturale (în special alcooli superiori) sau unele aditive, care de asemenea au efect toxic asupra miocardului.

Mecanismul exact prin care se produce efectul toxic la nivelul miocardului nu este bine cunoscut.

Studiile la om și la animal au demonstrat dezvoltarea unor modificări reversibile, hemodinamice și biochimice, imediat după ingestia de alcool. Depresia tranzitorie a contractilității este efectul cel mai important, manifestat și la persoane sănătoase. Alcoolul inhibă respirația mitocondrială și activitatea enzimelor ciclului acizilor tricarboxilici și interferă cu metabolismul intracelular al calciului. Alcoolul și acetaldehida provoacă vasodilatație, stimulare simpatică, tahicardie și uneori aritmii (FA, extrasistolie ventriculară și chiar TV).

CM alcoolică se dezvoltă la o parte din persoanele care abuzează cronic de alcool. Se estimează că pentru dezvoltarea cardiomiopatiei este necesar un consum zilnic de minimum 80 g etanol timp de cel puțin 5 ani, pe când alții estimează că este necesar un consum zilnic de 50–120 g pe o perioadă medie de 10 ani, în care interval cantitatea de alcool ingerată trebuie să reprezinte aprox. 30–50% din totalul de calorii din 24 ore. Aceste condiții sunt ușor îndeplinite de băutorii mari, care pot să-și acopere necesarul caloric uneori numai din băuturi alcoolice.

În producerea CM alcoolice pot să intervină și *alți factori.* Unul îl constituie suprasolicitarea miocardului prin efort fizic prelungit, sau/și supraîncărcarea prin volumul mare al băuturii alcoolice („inima tăietorilor de lemne din Turingia", băutori de bere, respectiv cunoscuta „Bierherz"). Un alt factor îl poate reprezenta deficitul de tiamină. Băutorii mari, care își acoperă necesarul caloric exclusiv sau predominant din alcool, mănâncă puțin, iar băutura de regulă nu conține vitamine, minerale, aminoacizi sau alte elemente nutritive esențiale; se produce un deficit de vitamina B_1 sau alte carențe. Deficitul de tiamină nu duce decât rar la un tablou clinic de beri beri oriental, dar poate contribui la agravarea cardiomiopatiei specifice. Alcoolii superiori conținuți de băuturile alcoolice au de asemenea efecte toxice asupra miocardului, ca și unele aditive ocazionale (de exemplu sărurile de cobalt), capabile să facă manifestă clinic o cardiomiopatie altfel latentă.

Se pare că, în prezent, nu se poate defini cu certitudine rolul cauzal al alcoolului în acest tip de CMD; este probabil ca alcoolul să fie unul din factorii contribuitori ai CMD, la persoane predispuse.

Morfopatologie. Modificările morfologice sunt foarte asemănătoare cu cele din CMD idiopatică. Dilatația cuprinde toate camerele și există un grad de hipertrofie miocardică. Trombușii intracavitari sunt comuni. Modificările histologice și infrastructurile nu au specificitate. Pe preparatele proaspete de miocard, obținute de regulă prin BEM, se constată, frecvent, o creștere a activității lactat dehidrogenazei, a activității maleat dehidrogenazei, creatinkinazei și alfa-hidroxibutirat dehidrogenazei; astfel de modificări enzimatice nu se găsesc în CMD idiopatică. Au mai fost semnalate și unele anomalii imunologice, de exemplu test negativ pentru anticorpi miocardici antimiolemali, dar astfel de modificări imunologice nu sunt specifice.

Tablou clinic. CM alcoolică survine mai ales la bărbații între 35–55 ani, care au consumat ani de zile cantități mari de alcool. Starea lor de nutriție este în general bună, iar unii pot fi chiar obezi; mai rar sunt denutriți. Examenul fizic general poate pune în evidență stigmate cutanate de alcoolism (eritcza feței, dilatație arteriolară), polineuropatie, miopatie, eventual hepatomegalie; ciroza hepatică este rară, fără a se cunoaște motivul. Bolnavii pot să prezinte modificări psihice specifice de alcoolism.

Debutul clinic este în majoritatea cazurilor insidios, cu simptome de debit cardiac mic (fatigabilitate), dar poate fi abrupt cu manifestări de insuficiență ventriculară stângă acută. De multe ori debutul clinic se face printr-o fibrilație atrială paroxistică, frecvent simptomatică sau prin altă tulburare acută de ritm cardiac, manifestări care survin mai ales după abuzul de alcool din timpul weekend-ului și al sărbătorilor de la sfârșitul anului *(holiday heart syndrome)*. Mai rar debutul clinic al CM alcoolice se face printr-o embolie sistemică sau chiar prin moarte subită. În timp se dezvoltă o dilatație cardiacă cu insuficiență biventriculară.

La *examenul fizic cardiovascular* se constată cardiomegalie, puls cu amplitudine mică, galop protodiastolic, sufluri de regurgitație atrioventriculară, mai ales mitrală și semne de insuficiență cardiacă congestivă. În stadiile avansate ale CM se realizează un tablou complet de CMD, fără cauză evidentă.

Explorări. Mijloacele de explorare sunt cele utilizate în diagnosticul CMD idiopatice, și oferă practic aceleași date. Mijloacele invazive sunt rar necesare, iar biopsia endomiocardică nu are indicație diagnostică *per se*, furnizând date nespecifice.

Modificările electrocardiografice ale seg. ST și undei T sunt nespecifice și adesea dispar sau se reduc apreciabil după câteva zile de la suprimarea ingestiei de alcool; tulburările de conducere și modificările morfologice secundare dilatației cavităților și hipertrofiei sunt durabile, dar pot și ele să dispară sau să diminueze dacă bolnavul încetează să mai bea.

Hipopotasemia și hipomagneziemia sunt mai frecvente și mai exprimate decât în CMD idiopatică și au probabil rol în aritmogeneză.

Ecocardiografia relevă, relativ frecvent, o depresie a contractilității, la alcoolici, în absența oricăror manifestări clinice de cardiomegalie. În formele avansate de CM alcoolică ecocardiografia identifică elemente morfologice și funcționale, similare cu cele din CMD idiopatică.

Diagnosticul CM alcoolice se bazează pe demonstrarea unei CMD asociată cu abuz cronic semnificativ de alcool – în absența altor cauze. El este întărit de prezența unor afectări extracardiace specifice etanolului: miopatie, polineuropatie, hepatopatie. Ocazional, la bolnavii care disimulează abuzul cronic de alcool proba terapeutică prin suprimarea (supravegheată) alcoolului poate fi revelatoare (regresia, dar mai rar dispariția tulburărilor). Stabilirea abuzului cronic de etanol poate necesita intervievarea familiei sau apropiaților bolnavului (mai ales la alcoolici cu poziție socio-economică bună).

Evoluție și prognostic. Dacă bolnavii continuă să bea după apariția simptomelor, 40–50% dintre ei decedează prin cauză cardiacă în decurs de 3–6 ani, cu tot tratamentul medicamentos și igienodietetic. Abstinența totală în stadiile incipiente ale bolii poate duce la normalizarea clinică și morfologică. Dacă boala este mai avansată și s-a produs fibroza miocardică, manifestările

clinice nu dispar, dar pot regresa și eventual se poate obține o stabilizare durabilă. În fazele avansate ale CM, suprimarea alcoolului nu reduce severitatea insuficienței cardiace. Instalarea insuficienței cardiace congestive poate marca debutul complicațiilor comune ale CMD.

Tratament. Baza tratamentului o constituie *suprimarea completă și imediată a alcoolului*. Ea este mai eficientă cu cât boala este diagnosticată mai de timpuriu. Abstinența trebuie obținută prin mijloace persuasive; dezintoxicarea alcoolică medicamentoasă prin disulfiram comportă riscuri (tulburări de ritm periculoase) la acești bolnavi.

Este necesar de asemenea *tratamentul insuficienței cardiace* și al aritmiilor, similar celui din CMD idiopatică. Tratamentul anticoagulant cronic pentru prevenirea accidentelor tromboembolice este riscant sau chiar contraindicat din cauza pericolului de sângerare la acești bolnavi necooperanți, cu risc crescut de traumatisme și frecvent cu disfuncție hepatică.

Administrarea de tiamină poate elimina contribuția deficienței în vitamina B_1 în agravarea cardiomiopatiei specifice și vindeca o eventuală beri beri alcoolică.

CARDIOMIOPATIA PERI PARTUM

Cardiomiopatia peri partum este o formă de CMD de cauză necunoscută, survenind în ultimul trimestru al sarcinei sau până la 6 luni după naștere.

Incidența ei variază apreciabil în raport cu zonele geografice. În S.U.A. se întâlnește un caz la 1 300 până la 1 500 sarcini, dar într-o zonă din Africa, în nordul Nigeriei, la etnia Houssa incidența este de 1 la 100 sarcini. În România incidența este necunoscută, iar CM peri partum este diagnosticată rar.

Etiopatogenie. Până în prezent nu a putut fi demonstrată nici o cauză sigură a CM peri partum. Au fost sugerate drept cauze posibile: miocardită, deficiențe nutriționale, anomalii ale vaselor coronariene mici, toxemie, reacții imunologice ale mamei la antigene fetale și efecte hormonale. Probabilitatea unei miocardite inițiale la o parte din paciente trebuie totdeauna avută în vedere și investigată.

CM peri partum se întâlnește mai frecvent în sarcinile gemelare, la multipare, la mamele mai vârstnice (peste 30 ani) și la rasa neagră. Toxemia gravidică (preeclampsia) și hipertensiunea arterială (nesemnificativă) constituie factori favorizanți suplimentari. Obiceiul de a consuma cantități mari de lichide foarte sărate și repausul prelungit la pat par a favoriza dezvoltarea CM peri partum (etnia Houssa).

Până în prezent nu se poate preciza dacă sarcina joacă un rol specific în această CM sau dacă boala nu este decât o formă particulară de CMD idiopatică, manifestându-se în perioada peripartală datorită unor factori precipitanți.

Morfopatologie. *Modificări macro sau microscopice* nu sunt specifice, ele fiind asemănătoare cu cele din CMD idiopatică cu afectare biventriculară. Incidența infiltratelor celulare inflamatorii este însă mai mare decât în CMD, sugerând un aspect miocarditic incomplet.

Tablou clinic. Bolnavele se plâng de obicei de fatigabilitate, dispnee progresivă, palpitații, dureri toracice, ocazional de tuse și hemoptizii (tromboembolii pulmonare). Relativ rapid se dezvoltă o insuficiență cardiacă biventricu-

lară. Pot surveni embolii sistemice şi pulmonare (10–30% din cazuri). Uneori debutul se face prin insuficienţă ventriculară stângă acută. Moartea subită este posibilă.

La examenul fizic se constată cardiomegalie globală, zgomote de galop, sufluri de regurgitaţie atrioventriculară, semne de insuficienţă biventriculară, puls de amplitudine mică, tahicardie sau uneori alte tulburări de ritm.

Explorări. Explorările necesare diagnosticului şi evaluării funcţiei cardiace sunt cele folosite în CMD. Datele obţinute sunt identice sau foarte asemănătoare ca cele din CMD idiopatică.

Diagnostic. CM peri partum trebuie diferenţiată de toate dilataţiile cardiace însoţite de depresia contractilităţii, datorate unor boli cardiace preexistente sau intercurente (miocardita acută) şi în primul rând de o CMD idiopatică descoperită în perioada peri partum.

În majoritatea cazurilor *bolile cardiace preexistente* sunt cunoscute, decompensarea datorându-se modificărilor hemodinamice specifice sarcinei (creşterea volemiei şi a debitului cardiac).

Valvulopatiile şi *malformaţiile congenitale* se pot elimina cel mai adesea neinvaziv (clinic şi ecografic); *hipertensiunea arterială* semnificativă ignorată se însoţeşte de modificări ale fundului de ochi, iar ecografic de hipertrofie septală şi parietală şi eventual de dilataţie excentrică; *în preeclampsie* sunt prezente modificări renale şi ale fundului de ochi, iar HTA trebuie să fie relativ importantă pentru a produce dilataţie cardiacă şi insuficienţă cardiacă congestivă; *cardiopatia ischemică* neînsoţită de dureri coronariene (foarte rară la vârsta tânără a mamelor), ajunsă în stadiul de dilataţie, se întâlneşte numai în cazul microangiopatiei diabeticelor insulinodependente; *tromboembolismul pulmonar* sau embolia cu lichid amniotic provoacă numai insuficienţă cardiacă dreaptă. În multe din aceste cazuri dilataţia şi fenomenele de insuficienţă cardiacă apar înaintea ultimului trimestru de sarcină.

Diferenţierea CM peri partum de o *CMD idiopatică* (foarte rară la femei) debutând clinic în ultimul trimestru al sarcinei sau după naştere poate fi imposibilă, dacă în timp dilataţia cardiacă şi fenomenele de insuficienţă nu dispar. O *miocardită* ajunsă în stadiul de dilataţie şi apărând peri partum ridică probleme foarte grele de diagnostic. Biopsia endomiocardică nu furnizează date sigure, având în vedere frecvenţa infiltratelor inflamatorii şi în CM peri partum. Evoluţia regresivă nu ajută diagnosticului diferenţial, fiind posibilă şi în CM peri partum.

Este de asemenea necesar să se diferenţieze CM peri partum de *CMD secundare.*

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia CM peri partum este variabilă. La aproximativ 50% din bolnave modificările morfologice, dilataţia cardiacă şi fenomenele de insuficienţă cardiacă dispar în decurs de 6–12 luni. În acest caz recidivele la sarcinile ulterioare sunt numai puţin posibile. La celelalte 50% din cazuri evoluţia poate fi continuă şi rapidă spre exitus în aproximativ 3 luni sau lentă spre insuficienţă cardiacă cronică; recidivele şi agravările sunt însă frecvente (25%) la sarcinile ulterioare.

Prognosticul bolii este şi el variabil. La bolnavele cu regresia completă a cardiomegaliei în decurs de 6 luni prognosticul este bun. Dacă regresia fenomenelor clinice este incompletă după 12 luni sau disfuncţia sistolică a VS se

menține, prognosticul rămâne rezervat. El este prost în formele evoluând rapid. Mortalitatea prin CM peri partum este între 25–50%, majoritatea deceselor înregistrându-se în primele 3 luni, prin insuficiență cardiacă ireductibilă sau deces subit.

Tratament. Tratamentul CM peri partum este asemănător cu cel al CMD idiopatice. Întrucât CM peri partum poate fi reversibilă, mijloacele de tratament ale insuficienței cardiace trebuie să fie folosite maximal.

Indicațiile de inducere precoce a travaliului sau pentru cezariană trebuie determinate la fiecare caz în parte, în consult cu medicul obstetrician.

Alăptarea la sân este interzisă numai în formele relativ severe de insuficiență cardiacă.

Persistența disfuncției cardiace după 6 luni justifică măsuri anticoncepționale, deoarece o viitoare sarcină agravează boala. Femeile la care recuperarea a fost completă, trebuie informate asupra unui posibil risc de CM peri partum la o sarcină ulterioară.

CARDIOMIOPATIA VENTRICULARĂ DREAPTĂ

Cardiomiopatia ventriculară dreaptă sau displazia aritmogenă a VD este o afecțiune de cauză necunoscută, însoțită de TV și moarte subită. Ea poate evolua sub forma unei CMD.

Boala este foarte rară și survine mai ales la copii sau tineri de sex masculin. Unele forme sunt congenitale și sunt probabil înrudite cu anomalia UHL (VD cu pereți foarte subțiri, papiracei), altele pot fi dobândite. S-au descris și cazuri familiale.

La *examenul necropsic* și la BEM, VD este dilatat, cu pereții subțiri, VS nefiind afectat. În peretele ventricular miocitele sunt degenerate sau necrozate și există numeroase focare de țesut fibros sau grăsos de înlocuire.

Bolnavii se plâng de palpitații și sincope, dar pot fi asimptomatici până în momentul morții subite, care survine adesea în cursul unui efort fizic intens. Pot exista dilatație asimptomatică a VD sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Adesea examenul fizic este normal.

Electrocardiograma relevă în cursul ritmului sinusal aspectul obișnuit de bloc de ramură dreaptă complet sau incomplet.

Cea mai frecventă și caracteristică tulburare de ritm este TV, având originea în VD și aspect de bloc de ramură stângă, cel mai adesea însă cu ÂQRS deviat la dreapta; undele QRS sunt largi în V_1 (peste 0,14 sec.), iar undele T inversate și adânci în precordialele drepte. Tahicardia poate fi indusă prin stimulare electrică.

Moartea subită se produce prin FV, care poate fi favorizată de TV.

Ecocardiografia și angiografia radionuclidică demonstrează extrema dilatație și hipokinezia sau diskinezia difuză a VD și exclude alte cauze de dilatare cardiacă dreaptă.

Tratamentul are drept obiectiv să controleze sau să prevină aritmiile ventriculare; antiaritmicul cel mai eficient este amiodarona. Pentru TV rezistente la tratamentul medicamentos se pot încerca ablația prin cateter-electrod sau excizie endocardică.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecțiune miocardică de cauză necunoscută, caracterizată prin hipertrofie ventriculară marcată și dezorganizare extensivă a arhitecturii miocitare. Hipertrofia poate fi distribuită, relativ egal la sept și peretele liber (rar) sau poate fi asimetrică, cuprinzând în special septul superior (frecvent). De asemenea hipertrofia poate fi însoțită sau nu de obstrucție sistolică dinamică ventriculară, de unde și denumirea relativ frecvent folosită de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO).

ETIOLOGIE

CMH nu este o boală rară; *incidența* sa este apreciată între 2 până la 20 de cazuri la 10 000 locuitori.

Se poate întâlni la orice vârstă, dar maximum de frecvență este între 30–40 ani. Bărbații sunt mai frecvent afectați de boală, în afara formelor familiale. Boala se poate întâlni, în special în forma sa complicată, și după 60 ani.

Cauza principală care determină hipertrofia miocardului rămâne necunoscută. La aprox. 50% din cazuri, CMH pare a fi o *boală genetică,* cu transmitere autosomal dominantă și un înalt grad de penetranță. La o mare parte din formele familiale de CMH s-au putut pune în evidență anomalii genetice ale miozinei; aceste anomalii structurale ar fi însoțite de anomalii funcționale care determină dezorganizarea arhitectonică și hipertrofia exagerată. Gena anormală privește lanțul greu al beta-miozinei miocardice și este situat în brațul lung al cromozomului 14 (14 q 1). Defectele genetice cunoscute până în prezent nu pot explica variabilitatea tabloului anatomo-clinic al bolii. Este posibil să existe o susceptibilitate înnăscută de tip poligenic, iar apariția bolii și aspectele sale evolutive să fie condiționate de factorii de mediu. Evaluarea prin ecocardiografie bidimensională a rudelor apropiate ale bolnavului cu CMH, poate descoperi mai multe forme familiale de boală.

CMH poate coexista cu unele afecțiuni eredofamiliale, ca de ex. sindromul Noonan și lentiginoza; de asemenea în ataxia Friedreich, majoritatea pacienților decedează printr-o cauză cardiacă, cu hipertrofie miocardică importantă.

Pentru CMH *non familiale* s-a căutat identificarea și altor cauze de boală. Stimularea simpatică excesivă a inimii ar produce hipertrofia miocardică, ipoteză susținută de bogăția anormală a miocardului în terminații nervoase simpatice, precum și de coexistența ocazională a CMH cu feocromocitomul. Excesul de calciu intracelular, probabil urmare a fluxului crescut prin canalele de calciu mai numeroase, ar putea avea drept consecință hipertrofia miocardică excesivă.

MORFOPATOLOGIE

Modificările morfopatologice în CMH sunt caracteristice, dar nu patognomonice, întâlnindu-se izolat și în alte situații (de ex. unele forme de cardiopatie hipertensivă).

Macroscopic inima este mărită de volum și poate atinge greutatea de 500–700 g. *Hipertrofia miocardică* este marcată, în principal la nivelul septului

intraventricular, mai ales în porțiunea sa superioară, unde poate atinge până la 30 mm (hipertrofie septală asimetrică); peretele liber al VS este de obicei mai puțin hipertrofiat. Cavitatea ventriculară este mică, în afara cazurilor avansate de boală, când poate interveni și dilatația cardiacă.

O parte din hipertrofiile ventriculare stângi din CMH pot fi însă concentrice, predominent apicale sau medioseptale, toate fiind expresia unui aceluiași proces patologic.

La bolnavii cu obstrucție dinamică, *endocordul septal* este îngroșat și albicios, la locul de contact cu valva atrioventriculară implicată în mecanismul obstructiv („leziune de contact"). Adesea această leziune se asociază cu o îngroșare marcată a valvei mitrale anterioare, în special la pacienții mai vârstnici. Mușchii papilari pot fi hipertrofiați, până la de 3 ori mărimea lor, bombând într-o cavitate ventriculară stângă mică.

Atriile (în special AS) sunt hipertrofiate și dilatate, prin complianță ventriculară mică și eventual prin regurgitație atrioventriculară.

Ventriculul drept este frecvent interesat, prin bombarea septului în cavitatea ventriculară, dar și printr-un grad de hipertrofie miocardică.

Coronarele epicardice sunt normale, dar cele intramurale sunt în peste 80% din cazuri îngroșate și au lumenul îngustat, mai ales la nivelul septului interventricular; astfel de modificări par a contribui la fibroza miocardică ischemică.

Microscopic, miocitele sunt hipertrofiate, atingând 20–40 mmc; uneori au forme bizare. Aranjamentul lor este dezorganizat, aproape anarhic. Fibrele miocardice cu dispoziție anormală, dezorganizând arhitectonica miofibrilară, sunt separate adesea de țesut conjunctiv abundent, fără vreo reacție inflamatorie. La examenul în microscopia optică se relevă o creștere a numărului de mitocondrii, mărturie a metabolismului intens al miocardului. În sfârșit, la nivelul miocardului există o rețea bogată de terminații nervoase simpatice și catecolamine, care ar putea interveni în patogenia bolii.

FIZIOPATOLOGIE

Funcția cardiacă în CMH este modificată printr-o combinație de factori structurali și funcționali: hipertrofia ventriculară și funcția sistolică exagerată, apariția de gradienți intraventriculari, alterarea relaxării și complianței ventriculare, modificări ale perfuziei coronare.

Funcția diastolică este perturbată în mod esențial din cauza creșterii rigidității intrinseci a fibrelor miocardice și a rigidității ventriculare prin hipertrofie. Complianța miocardică este diminuată constant, independent de gradul hipertrofiei. Relaxarea izometrică este de regulă prelungită. Umplerea ventriculară necesită presiuni mai mari și este prelungită, la aceasta contribuind scăderea complianței, fibroza interstițială și probabil dezorganizarea arhitectonicii celulelor miocardice. În condițiile creșterii rigidității ventriculare prin hipertrofie, contracția atrială devine foarte importantă, contribuind cu până la 30% la umplerea ventriculară. Astfel, AS se hipertrofiază și se dilată, iar presiunile de umplere crescute se transmit retrograd; creșterea presiunilor în capilarele pulmonare provoacă dispnee.

Anomaliile proprietăţilor diastolice ale VS explică multe din simptomele CMH. Efortul şi tahicardia descresc şi mai mult faza de umplere rapidă şi produc o creştere a presiunilor în AS şi capilarul pulmonar şi ca urmare dispnee şi congestie pulmonară, în condiţiile unei funcţii sistolice normale.

Funcţia sistolică este cel mai adesea exagerată, deşi randamentul ei poate fi subnormal în formele obstructive severe. Contracţia este rapidă şi puternică, FE este crescută, iar cea mai mare parte a debitului sistolic este expulzat în prima treime a ejecţiei. Aprox. 50% din pacienţii cu funcţie sistolică hiperdinamică, au în repaus *obstrucţie sistolică şi gradienţi de presiune intraventriculară* între porţiunea retrostenotică şi cea poststenotică subaortică. *Obstrucţia este dinamică,* şi se formează şi creşte în timpul ejecţiei: este absentă sau minimă la începutul sistolei şi atinge maximum în mezo şi telesistolă. La 15–20% din pacienţi obstrucţia şi gradienţii se dezvoltă după manevre care cresc contractilitatea miocardică sau reduc postsarcina sau întoarcerea venoasă.

Mecanismul de producere a obstrucţiei nu este complet clarificat şi există controverse privind cauza şi semnificaţia gradienţilor intraventriculari. Cel mai probabil obstrucţia se datorează mişcării anterioare a valvulei septale mitrale, tracţionată de contracţia puternică a muşchiului papilar anterior hipertrofiat şi malpoziţionat şi antrenată de către curentul sanguin rapid în camera de expulzie a VS (efect Venturi); ea este favorizată de forma angulată a septului interventricular care bombează în dreptul ei. Obstrucţia se produce spre treimea mijlocie a perioadei de ejecţie, din care cauză fluxul sanguin transaortic diminuă, determinând semiînchiderea sistolică a sigmoidelor aortice şi modificările mecanografice. Când obstrucţia este severă durata expulziei se prelungeşte, FE scade, iar închiderea sigmoidelor aortice se produce după închiderea sigmoidelor pulmonare (dedublare paradoxală a zgomotului 2). Obstrucţia este labilă, putând avea grade diferite la acelaşi bolnav şi poate fi absentă în repaus, devenind manifestă prin manevre de provocare.

Insuficienţa mitrală este foarte frecventă, aproape constantă în formele obstructive şi în general paralelă cu gradul obstrucţiei. Ea este provocată de mişcarea anterioară a foiţei septale în sistolă, care împiedică etanşeizarea orificiului mitral. În cazuri mai rare se datorează calcificării inelului mitral sau când bolnavii cu CMH ajung la insuficienţă de pompă, dilataţiei VS.

Ischemia miocardică este aproape constantă şi plurifactorială; ea poate fi însă latentă. Multiplii factori pot interveni în producerea sa: îngustarea lumenului arterelor coronare mici intramiocardice şi scăderea rezervei lor dilatatorii; relaxarea izometrică incompletă cu persistenţa unei tensiuni parietale crescute în perioada de creştere a fluxului coronarian şi compresia sistolică puternică a vaselor intramurale; creşterea masei miocardice fără creşterea corespunzătoare a patului capilar; creşterea necesarului de O_2 mai ales la bolnavii cu obstrucţie şi prezenţa de stenoze coronare ateromatoase (20% din cazurile de CMH la adult).

TABLOU CLINIC

Simptomatologie. Există o mare variabilitate a tulburărilor în CMH. Unii bolnavi rămân asimptomatici toată viaţa şi decedează la vârste înaintate printr-o cauză necardiacă. În general există o corelaţie, dar nu strictă, între gradul hipertrofiei şi al obstrucţiei şi acuzele subiective. Boala poate fi descoperită

după moarte subită, favorizată de efortul fizic intens (competiții sportive). Simptomele principale sunt dispneea, angina pectorală, sincopa și palpitațiile.

Dispneea prezentă la 90% din bolnavii simptomatici, este mai frecventă la bolnavii cu obstrucție intraventriculară și se datorează creșterii presiunii capilare pulmonare. Ea este accentuată de tahicardia de orice cauză (emoții, efort) sau tahiaritmii, prin scurtarea perioadei de umplere ventriculară și în condițiile complianței scăzute.

Angina pectorală este prezentă la 75% din bolnavii simptomatici. Ea este de obicei provocată de efort, nu se corelează cu existența obstrucției și nici cu gradul presiunii telediastolice ventriculare și cedează inconstant la nitroglicerină. CMH trebuie luată în considerare la orice persoană tânără cu angină tipică, fără factori de risc și/sau modificări electrocardiografice ample ale repolarizării. În 10–15% din cazuri se produce un infarct miocardic transmural.

Sincopele sau echivalențele lor survin mai frecvent la bolnavii cu obstrucție, dar nu se corelează cu gradul acesteia. La cei cu obstrucție sincopele apar după încetarea unui efort intens, datorită reducerii bruște a întoarcerii venoase (suprimarea pompei musculare), persistenței stimulării simpatice cardiace (datoria de oxigen) și a rezistenței vasculare periferice scăzute (arteriodilatația mușchilor implicați în efort), condiții care agravează gradul obstrucției; ca urmare se produce scăderea debitului sistolic și cardiac și a fluxului sanguin cerebral (fig. 1). Sincopele survenind în repaus se datorează foarte probabil unei tahiaritmii sau tulburărilor tranzitorii de conducere. Sincopele de efort nu au gravitatea celor din cursul stenozei aortice orificiale.

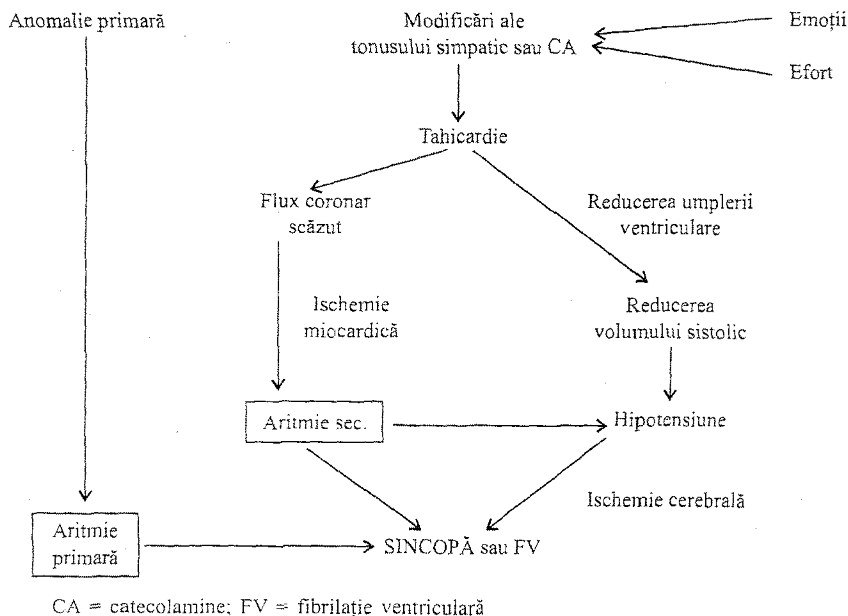


Fig. 1. – Mecanismele sincopei și eventual al morții subite în CMH (după C. M. Oakley).

Palpitațiile sunt relativ frecvente în CMH. Ele sunt produse de aritmii (relativ frecvente la monitorizarea Holter) sau de o circulație hiperdinamică.

Bolnavii se mai plâng de *fatigabilitate* sau *amețeli* și unii dezvoltă fenomene de *insuficiență cardiacă stângă* sau congestivă, în special vârstnicii. Rareori, mai ales în caz de fibrilație atrială, se pot produce embolii sistemice.

Examenul fizic poate fi normal la bolnavii asimptomatici. De obicei însă este anormal și semnele fizice depind în mare parte de prezența gradienților intraventriculari, demonstrabili în aproximativ 40% din cazuri, ca și de mărimea acestora.

În absența gradienților principali semnele fizice sunt: 1. impuls atrial stâng palpabil și uneori vizibil precordial, prin hipertrofia-dilatația AS; 2. puls venos jugular amplu cu unda *a* proeminentă, prin complianța redusă a VD și creșterea rigidității miocardice; 3. șocul apexian puternic și deplasat lateral; 4. prezența de galop atrial și/sau ventricular; 5. puls periferic abrupt, amplu, dar de durată scurtă; 6. suflu sistolic apical sau mezocardial (probabil prin turbulență în camera de expulsie a VS), neinfluențat de manevrele care măresc sau micșorează obstrucția. Semnele se pot asocia sau unele pot lipsi.

La elementele fizice enunțate, în prezența gradienților intraventriculari se mai adaugă trei semne caracteristice dominante: suflul sistolic, pulsul arterial și impulsul cardiac.

Suflul sistolic, prezent în peste 95% din cazuri, are caracterele unui suflu de ejecție (crescendo–descrescendo) și în peste 1/3 din cazuri este însoțit de freamăt. Debutul este tardiv, odată cu producerea obstrucției și nu depășește zgomotul 2 aortic (suflu mezo-telesistolic). Se aude mai bine pe marginea stângă a sternului și endoapexian, se propagă adesea spre axilă și baza inimii, dar nu pe vasele gâtului. Se datorează stenozei funcționale subaortice și insuficienței mitrale. În cazul când coexistă un suflu protosistolic (de celeritate) poate da impresia unui suflu holosistolic. Suflul are caractere particulare care-l deosebesc de celelalte sufluri sistolice. El variază în intensitate și poate apărea sau dispărea în cursul manevrelor fiziologice sau farmacologice care accentuează sau diminuă obstrucția. Toate situațiile care accentuează obstrucția, respectiv scăderea presarcinii (diminuarea diametrului cavității VS), creșterea inotropismului și scăderea postsarcinii (scăderea presiunii în compartimentul subaortic) măresc intensitatea suflului și invers, cele care diminuă obstrucția, respectiv creșterea presarcinii, scăderea inotropismului și creșterea postsarcinii îi scad intensitatea (tabelul VII). Accentuarea suflului în timp semnifică de obicei accentuarea obstrucției, deci progresia bolii, iar atenuarea sau dispariția lui (în mod natural în 5–10% din cazurile de CMH) semnifică ameliorarea situației. Suflul caracteristic poate dispărea în cazul instalării insuficienței cardiace, prin atenuarea sau dispariția obstrucției sistolice.

În caz de obstrucție la nivelul camerei de expulzie a VD, cum se întâmplă în CMH la copii, suflul de insuficiență tricuspidiană și stenoza subpulmonară nu este influențată de variațiile presiunilor sistemice, dar își păstrează caracterele legate de variațiile presarcinii și ale inotropismului.

TABELUL VII

Situațiile care influențează suflul sistolic din CMH obstructivă

Accentuarea obstrucției și a intensității suflului

1. Diminuarea presarcinii (efect unic sau dominant)
Manevra Valsalva (prima fază)
Ortostatismul (mai ales brusc)
Venodilatatoarele (mai ales cu acțiune rapidă: nitroglicerina, nitritul de amil)
Tahicardiile și suprimarea pompei atriale
Hipovolemia (deshidratare, hemoragie)
Expirația (forțată)

2. Creșterea inotropismului (efect unic sau dominant)
Efortul fizic (efectul de creștere a presarcinii prin mărirea întoarcerii venoase întrecut de efectul inotrop pozitiv)
Postextrasistolic (efectul de creștere a presarcinii prin umplerea ventriculară mai bună întrecut de efectul inotrop de potențare)
Digitala
Aminele simpaticomimetice fără efect vasoconstrictor (izoproterenol)
Agenții inotrop pozitivi noi din alte clase

3. Diminuarea postsarcinii (efect unic sau dominant)
Arteriodilatatoarele
Hipotensiunea arterială sistemică

Diminuarea obstrucției și a intensității suflului

1. Creșterea presarcinii (efect unic sau dominant)
Manevra Müller
Manevra Valsalva (faza reactivă)
Ridicarea membrelor inferioare
Bradicardiile
Hipervolemia (sarcina, infuziile de lichide)
Inspirația (profundă)

2. Scăderea inotropismului sau a eficienței contracției (efect unic sau dominant)
Betablocantele simpatice
Blocantele de calciu și alți agenți inotrop negativi
Anestezia generală
Infarctul miocardic
Insuficiența cardiacă
Contracția asincronă a septului interventricular și peretelui liber al VS (blocul de ramură stângă complet, ritm ventricular drept sau parietal stâng, stimularea artificială a VD)
Miotomie-miectomie

3. Creșterea postsarcinii (efect unic sau dominant)
Substanțele hipertensive (noradrenalina, fenilefrina, metoxamina, angiotensina)
Efortul izometric
Hipertensiunea arterială sistemică

Pulsul arterial (carotidian) este abrupt, amplu și bifid, datorită apariției gradientului intraventricular. Aspectul grafic de vârf ascuțit – incizură (obstrucție) – cupolă – incizură dicrotă (închiderea sigmoidelor aortice) este caracteristic (fig. 2) și permite diferențierea CMH obstructive de stenoza aortică orificială.

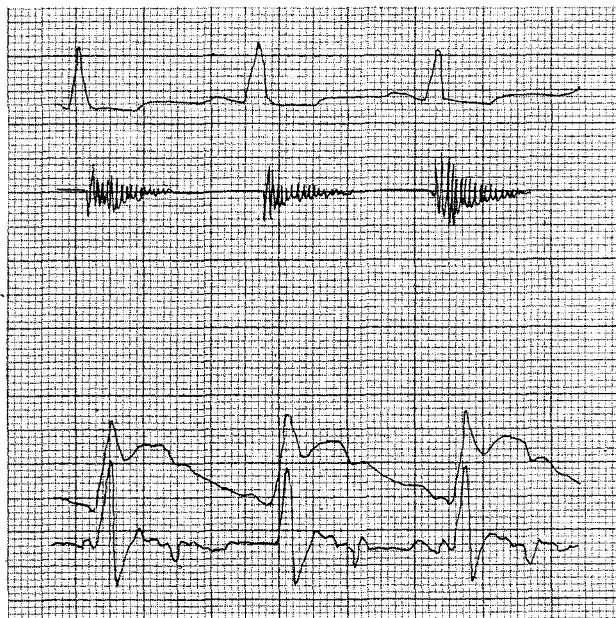


Fig. 2. – Cardiomiopatie obstructivă: *a* – electrocardiogramă; *b* – fonocardiograma, cu suflu ejecțional mezosistolic; *c* – carotidogramă, cu aspect particular de „cocoașă" înainte de unda dicrotă.

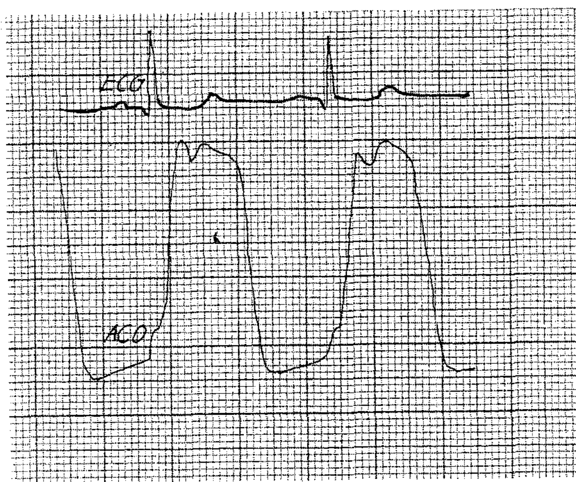


Fig. 3. – Apexogramă ventriculară stângă în cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. După vârful inițial survine o retracție precoce, sub formă de incizură prin apariția obstrucției ventriculare, urmate de un al doilea vârf, datorită contracției puternice a VS golit de sânge.

Impulsul vârfului este puternic şi în peste 50% din cazuri este bifid datorită apariţiei obstrucţiei care diminuă expulzia pentru câteva milisecunde. Când contracţia AS este coordonată, impulsul ventricular este precedat de cel atrial, realizându-se un impuls triplu specific, mai bine exprimat grafic (fig. 3).

În afara datelor fizice clasice, pot fi prezente inconstant şi în diverse asociaţii şi alte elemente de auscultaţie. În cazul unei insuficienţe mitrale importante sau calcificării inelului mitral se poate auzi un rulment diastolic mitral de debit. În 15–20% din cazurile cu obstrucţie există o dedublare paradoxală a zg. 2: componenta aortică este de intensitate normală, cea pulmonară poate fi accentuată (hipertensiune pulmonară pasivă sau reactivă). Când se aude un singur zg. 2 de regulă coexistă o stenoză aortică valvulară congenitală. Galopul ventricular este relativ frecvent, nu are semnificaţia gravă a celui din stenoza aortică valvulară, şi poate fi prezent în afara elementelor de insuficienţă cardiacă. Bolnavii cu CMH prezintă frecvent diverse aritmii, unele grave.

EXPLORĂRI

Evaluarea CMH prin explorări, non invazive şi invazive, se face pentru a confirma diagnosticul sugerat de datele clinice, pentru a defini aspectele morfologice şi amploarea tulburărilor hemodinamice şi pentru a aprecia riscul complicaţiilor, în special al morţii subite. În majoritatea cazurilor ECG şi ecocardiografia furnizează elementele esenţiale de diagnostic şi de evaluare funcţională, celelalte explorări folosindu-se cu indicaţii speciale.

Electrocardiograma are morfologie anormală la aprox. 80–90% din bolnavii cu CMH şi este invariabil modificată la adulţii cu obstrucţie în repaus. Nu există modificări electrocardiografice tipice de CMH, dar regula este să se ia în considerare acest diagnostic, ori de câte ori ECG are aspect bizar, chiar la persoane asimptomatice. La persoane tinere, electrocardiograma poate fi normală.

Cele mai frecvente modificări ECG sunt *HVS şi alterările primare ale repolarizării ventriculare*. Subdenivelările seg. ST pot fi impresionante (fig. 4), iar modificările undei T foarte exprimate, uneori cu unde T gigante (de ex. în varietatea japoneză a CMH apicale). Modificările izolate ale repolarizării sau criteriile de voltaj, izolate, pentru HVS, sunt neobişnuite. Aspectul de BRS sau BRD sunt posibile, dar rare. În 20–50% din cazuri există unde Q patologice, mai ales în derivaţiile inferioare (II, III, aVF) şi laterale (V_5–V_6), care în parte se datorează necrozei sau cicatricei ischemice, în parte probabil depolarizării miocitelor din sept cu proprietăţi electrofiziologice anormale şi hipertrofiei septale. Asocierea de unde Q patologice cu unde T inversate face dificil diagnosticul electrocardiografic de infarct miocardic în afara perioadei acute (după dispariţia curentului de leziune). În 30% din cazuri există unde P cu aspect mitral explicate prin creşterea rigidităţii ventriculare. Între 1–2% din cazuri se găseşte un interval PR scurt sau un sindrom Wolff-Parkinson-White clasic, dar studiile electrofiziologice detectează căi de conducere accesorii până la 5% din cazuri.

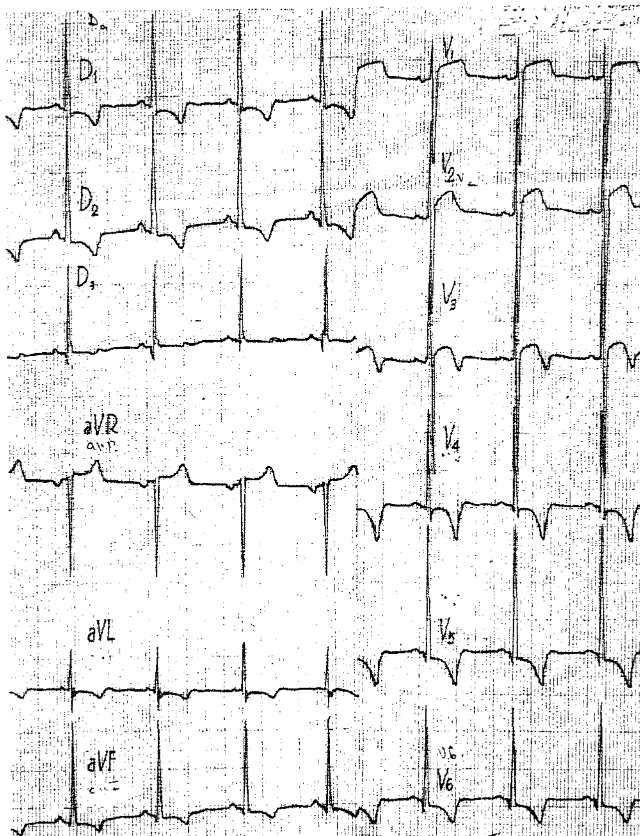


Fig. 4. – Electrocardiogramă la pacientă de 28 ani cu cardiomiopatie hipertrofică. Sunt prezente modificări de HVS (criterii de voltaj şi modificări ST – T de tip rezistenţă), precum şi modificări ale segmentului de tip lezional V_2–V_5.

Majoritatea bolnavilor prezintă *aritmii,* unele grave. Peste 3/4 dintre bolnavi au aritmii ventriculare, iar 1/4 tahicardii ventriculare, care pot preceda moartea subită. Tahicardiile ventriculare sunt mai frecvente la cei cu hipertrofie marcată, la cei prezentând sincope şi în anumite familii, chiar la bolnavii asimptomatici. Fibrilaţia atrială (la 5–15% din cazuri) şi tahicardiile supraventriculare (întâlnite la 25–50% din bolnavi) sunt prost tolerate, datorită pierderii pompei atriale. Majoritatea morţilor subite sunt electrice, probabil prin fibrilaţie ventriculară *d'emblée* sau indusă de o aritmie rapidă.

Proba de efort poate provoca aritmii, absente în repaus, dar pentru detectarea lor este preferabil să se folosească monitorizarea ambulatorie continuă (Holter). *Studiile electrofiziologice* induc tahicardii ventriculare la 2/3 din bolnavii cu sincope, dar numai la 10% din cei cu CMH neînsoţită de sincope.

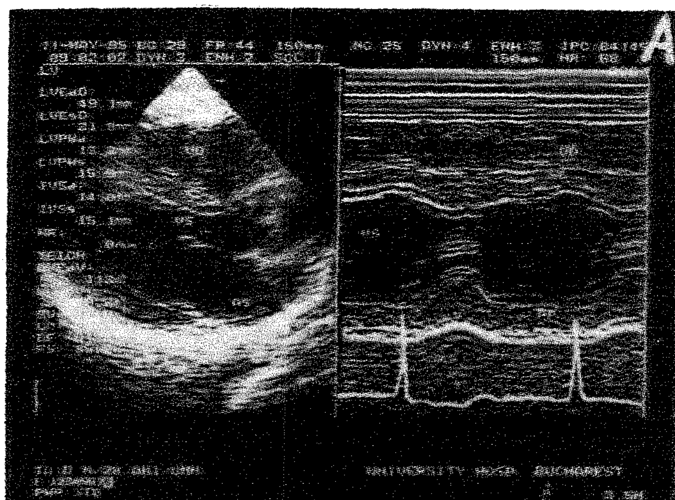
Ecocardiografia bidimensională este metoda de elecție pentru diagnosticul CMH. Ea permite un diagnostic neinvaziv în cvasi totalitatea cazurilor, inclusiv la bolnavii simptomatici, și oferă date, privind funcțiile sistolică și diastolică. Nici unul din semnele ecografice (tabelul VIII) nu este patognomonic putând apărea și în alte situații.

TABELUL VIII

Principalele date ecocardiografice în cardiomiopatia hipertrofică

Date	*Mecanism de producere*
Hipertrofia	Creșterea masei miocardice
Hiperecogenitatea zonelor hipertrofiate	Dezorganizarea fibrelor miocardice
Mișcarea sistolică anterioară a mitralei	Tracțiune prin contracția mușchiului papilar anterior hipertrofiat și malpoziționat, împingere de către peretele posterior, aspirație (efect Venturi)
Hipokinezie septală (excursie sistolică ≤ 5 mm, îngroșare sistolică < 30%)	Hipertrofie excesivă și configurație anormală
Hiperkinezie sau hipokinezie/akinezie (complicație) a peretelui posterior	Hipercontractilitate și forță de contracție crescută, respectiv fibroză (hipokinezie/akinezie)
Regurgitație mitrală (Doppler) (mai frecventă în formele obstructive)	Neetanșeizarea orificiului mitral prin mecanismele menționate la mișcarea sistolică anterioară
Cavitate VS mică	Hipertrofie concentrică
Cavitate AS mare	Dilatația AS datorită complianței scăzute a VS
Semiînchiderea sistolică a sigmoidelor aortice (în formele obstructive)	Apariția gradienților intraventriculari stângi
Poziție anterioară a valvei mitrale (măsurată în punctul C), uneori contact diastolic cu septul interventricular (o distanță ≤ 20 mm față de sept se însoțește de obstrucție)	Malpoziția mușchiului papilar anterior
Diminuarea pantei EF de semiînchidere a valvei mitrale în diastolă	Complianță scăzută a VS
Undă A mitrală de amplitudine mare	Hipertrofia AS
Flutter sistolic al sigmoidelor aortice (mai frecvent în formele obstructive)	Turbulență în jetul de sânge transaortic
Viteza fluxului sanguin transaortic crescută (Doppler color)	Forța și viteza contracției VS crescute
Turbulență în camera de expulsie a VS (Doppler color) (formele obstructive)	Apariția gradienților intraventriculari stângi
Funcția sistolică a VS exagerată (creșterea FE, a FS și a V_{CF}, diminuarea VTSV)	Forța și viteza contracției VS crescute
Funcția diastolică diminuată (relaxare izometrică prelungită, viteza maximă de umplere a VS și VD diminuată)	Complianță scăzută a VS și VD

La aproximativ 15% din cazurile cu obstrucție sistolică la nivelul VS există un grad de obstrucție sistolică și la nivelul VD (contracția infundibulului)
VS = ventriculul stâng, AS = atriul stâng, VD = ventriculul drept, FE = fracția de ejecție, FS = fracția de scurtare, V_{CF} = viteza de scurtare a fibrelor circumferențiale, VTSV = volumul telesistolic al ventriculului (stâng)



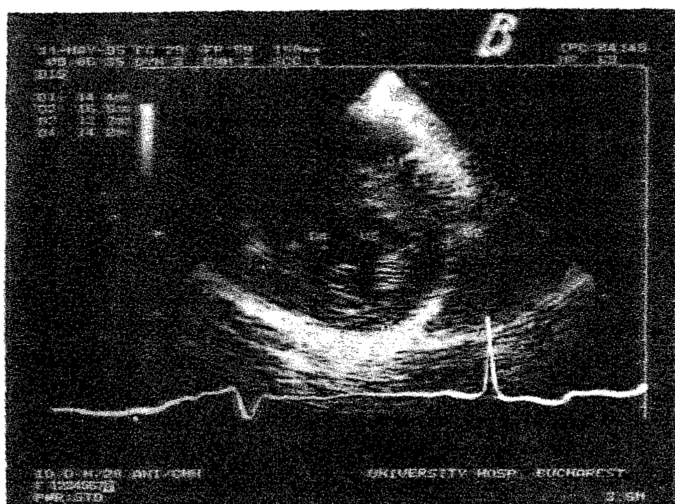


Fig. 5. – A. Ecocardiograma bidimensională transtoracică. Incidența parasternală ax lung, la pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Se observă hipertrofie importantă a septului interventricular și a peretelui posterior al VS (a), (b) secțiune în mod M la nivelul VS imediat sub valva mitrală. AS = atriu stâng; PP = perete posterior; SE = sept; VD = ventricul drept; VS = ventricul stâng; B. Ecocardiografie *transtoracică bidimensională incidență perosternală* ax scurt, la nivelul pilierilor. Se observă hipertrofie importantă atât a septului interventricular, cât și a pereților liberi ai VS.

Semnul cardinal şi, prin definiţie, constant este hipertrofia. Extinderea şi localizarea ei sunt variabile. Forma cea mai frecventă este cea de *hipertrofie asimetrică* cu afectarea predominentă a septului (grosimea minimă 15 mm la adult) (hipertrofia septală asimetrică), care bombează în dreptul mitralei şi este hipokinetic, în timp ce peretele posterior al VS este hiperkinetic sau normokinetic. Zonele hipertrofiate pot fi hiperecogene. *Raportul grosimea septului/peretele posterior* este de regulă ≥1,5.

În formele obstructive un semn caracteristic îl constituie *mişcarea sistolică anterioară a mitralei* (*SAM*) deşi aceasta poate fi prezentă şi în absenţa obstrucţiei apreciate prin cateterism (1/4 din cazuri). Gradul ei se corelează cu gradul obstrucţiei şi există şi un indice de severitate derivând din distanţa şi timpul de contact dintre mitrală şi septul interventricular. Unele date recente sugerează că mişcarea sistolică anterioară a mitralei se găseşte şi în alte condiţii, asociate cu HVS şi performanţă sistolică hiperdinamică.

Semiînchiderea sistolică a sigmoidelor aortice este un semn caracteristic de obstrucţie traducând diminuarea fluxului sanguin transaortic în momentul apariţiei gradienţilor intraventriculari. *Gradienţii intraventriculari* sunt labili, iar observarea lor poate necesita probe de provocare. Prolapsul mitral şi calcificările inelului mitral, deşi relativ frecvente, sunt doar condiţii asociate CMH.

Examenul Doppler color permite detectarea şi cuantificarea regurgitaţiei mitrale şi ale gradienţilor intraventriculari şi determinarea vitezei fluxului sanguin aortic. Ecocardiografia permite diferenţierea CMH de alte hipertrofii ventriculare, predominent septale, ca şi depistarea formelor familiale de boală.

Examenul radiologic convenţional este puţin sensibil; în 25–30% din cazuri este normal, iar la restul arată o bombare variabilă a VS. AS este cel mai adesea dilatat la bolnavii cu regurgitaţie mitrală. De regulă nu există dilataţie a aortei ascendente, ca în stenoza aortică valvulară. La radioscopie, cinetica atriilor şi a ventriculelor apare viguroasă.

Dintre metodele grafice externe, **carotidograma** este caracteristică în formele obstructive (fig. 6) ca şi apexocardiograma (unda atrială A înaltă şi unda sistolică ventriculară prezentând o incizură precoce datorită obstrucţiei – triplu impuls), iar **jugulograma** arată o undă atrială *a* proeminentă.

Examenul radioizotopic se foloseşte mai ales când examenul ecocardiografic nu este realizabil tehnic. Scintigrama de perfuzie miocardică oferă date privind hipertrofia şi eventualele defecte de captare datorate cicatricelor (în general după infarcte), iar ventriculografia radioizotopică permite aprecierea cineticii ventriculare şi valvulare şi a obstrucţiei, analiza computerizată dând date despre funcţiile sistolică şi diastolică.

Cateterismul cardiac are indicaţie relativ limitată în CMH, principalele date morfologice şi funcţionale fiind furnizate de ECO bidimensional şi Doppler.

Presiunile intracavitare. *Presiunile de umplere* a VS şi medie din AS sunt de regulă crescute din cauza complianţei reduse a VS şi nu constituie semne

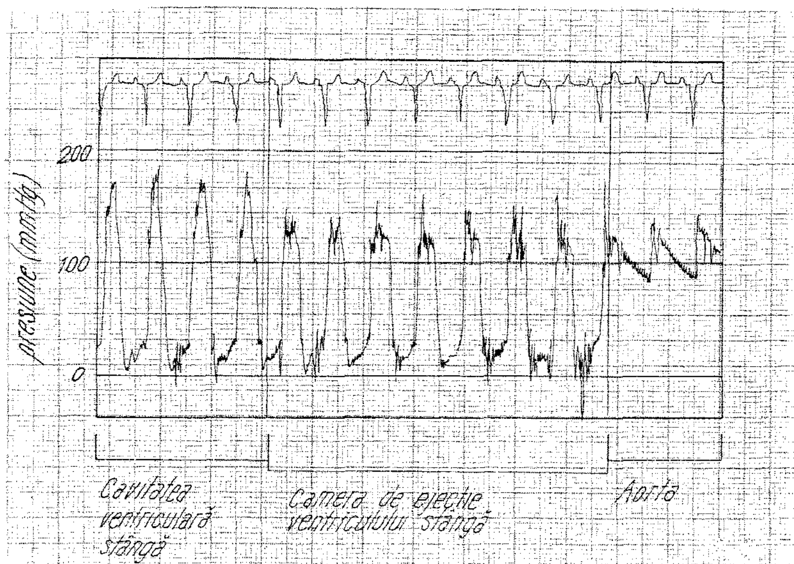


Fig. 6. – Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Curbă de presiune intraventriculară, cu înregistrarea continuă în timpul retragerii cateterului de la apex spre aortă.

caracteristice de deficit de pompă. La 1/4 din bolnavi se constată un grad de hipertensiune pulmonară. Presiunile medii din AD și telediastolică în VD pot fi și ele ușor crescute. *Debitul cardiac* poate fi normal, ușor crescut sau scăzut, când intervine și dilatația ventriculară.

În 50% din cazuri există în repaus un *gradient de presiune în interiorul camerei de expulsie a VS*, demonstrabil prin înregistrarea presiunilor în timpul retragerii cateterului din corpul sau vârful VS spre aortă (fig. 6); la încă 15–20% din bolnavii cu CMH fără gradient în repaus, acesta poate fi indus prin intervenții provocative (tabelul IX). Caracterul cel mai pregnant al gradienților este labilitatea lor, la același bolnav putând exista variații spontane de la 0 la 175 mmHg. În timpul cateterismului se poate provoca o extrasistolă ventriculară și înregistra curbele de presiune intracavitară; postextrasistolic gradientul crește ca urmare a creșterii inotropismului, în timp ce presiunea intraarterială nu crește sau scade, aspect absolut caracteristic pentru obstrucția dinamică intraventriculară stângă.

Efectele unor factori și manevre fiziologice și ale unor intervenții farmacologice asupra intensității suflului sistolic din cardiomiopatia hipertrofică cu obstrucție intraventriculară stângă, comparativ cu alte sufluri sistolice

Factori	CMHO	St. Ao	IM val.	Prol. Mi	DSV	IT
Fiziologici						
Inspirația profundă	— s. ↓	— s. ↓	↓	—	↑ s. ↓	↑
Expirația forțată (completă)	— s. ↑	— s. ↑	↑	— s. ↑	— s. ↓	↓
Ortostatismul	↑	↓	↓	↑$^{+}$	↓	↓
Poziția ghemuită	↓	↑	↑	↓$^{\times}$	↑	↑
Ridicarea membrelor inferioare	↓	— s. ↑	—	↓	— s. ↑	↑
Tahicardia accentuată	↑	↓	↓	↑	↓	↓
Bradicardia accentuată	↓	↑	↑	↓	↑	↑
Manevra Valsalva (faza 1)	↑	↓	↓	— s. ↑$^{=}$	— s. ↓	↓
Manevra Müller	↓	↑	↑	— s. ↓$^{''}$	— s. ↑	↑
Efortul fizic (izotonic)	↑	↑	↑	— s. ↑	↑	↑
Efortul izometric	↓	↓	↑	↓	↑	—
Postextrasistolic	↑	↑	— s. ↑	— s. ↓	↑	↑
Farmacologici						
Agenții presori	↓	↓	↑	↑	↑	—
Arteriodilatatoarele	↑	— s. ↑	— s. ↓	↓	↓	— s. ↓
Agenții inotrop pozitivi	↑↑	↑	— s. ↑	↑	— s. ↑	— s. ↑
Agenții inotrop negativi	↓	↓	— s. ↓	↓	— s. ↓	— s. ↓
Nitritul de amil (faza 1)	↑$^{\circ}$	↑	↓	↓$^{\&}$	— s. ↓	↓
Diureticele	↑	— s. ↓	— s. ↓	↑	— s. ↓	— s. ↓

CMHO = cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, St. Ao = stenoză aortică, IM val. = insuficiență mitrală valvulară, Prol. Mi = prolaps de valvă mitrală, DSV = defect septal ventricular, IT = insuficiență tricuspidiană

+ = suflul se alungește și clicul se apropie de zgomotul 1

× = suflul se scurtează și clicul se depărtează de zgomotul 1

= = suflul se alungește, dar de regulă nu se accentuează

" = suflul se scurtează, dar de regulă nu diminuă ca intensitate

° = nitritul de amil are efect hipotensor sistemic semnificativ, urmat de stimulare simpatică

& = suflul se alungește, dar devine mai slab, regurgitația mitrală diminuând

- = fără efect semnificativ sau neinfluențat, ↑ = accentuare, ↑↑ = accentuare marcată, ↓ = diminuare, s. = sau.

Aproximativ 15% din bolnavii cu obstrucție intraventriculară stângă au gradienți de presiune și în VD, probabil datorați contracției infundibulului. În formele cu obstrucție pură intraventriculară dreaptă, de altfel foarte rare, un traseu asemănător cu cel al carotidogramei din CMH cu obstrucție intraventriculară stângă se obține înregistrând curbe de presiune în artera pulmonară.

Angiocardiografia și cineangiografia sunt mijloacele cele mai precise de diagnostic al CMH. Ele sunt rar necesare pentru diagnostic, dar sunt indispensabile dacă se are în vedere o intervenție chirurgicală. Se pot vizualiza: conformația cavității ventriculare în sistolă și diastolă; obstrucția intraventriculară; regurgitația mitrală; grosimea pereților, septului interventricular și mușchilor papilari și cinetica lor; mișcarea anterioară a valvei mitrale; remanența substanței de contrast sub formă de stea între trabeculele hipertrofiate și se pot calcula diferiți indici sistolici și diastolici.

Coronarografia este importantă mai ales preoperator, la bolnavii cu CMH și angină în vârstă de peste 45 de ani, candidați la intervenție, deoarece afectarea aterosclerotică a coronarelor extramurale este relativ frecventă (20% din cazuri). Interventricularea anterioară și arterele perforante septale pot să prezinte îngustări fazice în timpul sistolei, prin punți musculare, fără să fie stenotice.

Biopsia endomiocardică este o metodă de excepție în diagnosticul CMH.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al CMH se bazează pe demonstrarea hipertrofiei cardiace excesive, inexplicabile, cel mai simplu prin metoda ecocardiografică. Atrag atenția simptomele, caracterul impulsului vârfului inimii și pulsul arterial, iar în caz de obstrucție suflul sistolic precordial sau în plin stern. Acesta trebuie deosebit de suflurile din stenozele aortice orificale sau juxtaorificale, defectul septal ventricular, insuficiența mitrală valvulară sau de cauză ischemică, prolapsul de valvă mitrală și mai rar insuficiența tricuspidiană sau stenoza orificială pulmonară. Suflul sistolic din CMHO are caractere importante care-l deosebesc de alte sufluri sistolice, în sensul variațiilor de intensitate în raport cu numeroși factori fiziologici și farmacologici (tabel IX).

Când bolnavul cu CMH se prezintă cu insuficiență cardiacă cu dilatație, trebuie excluse mai ales CMD și dilatația cardiacă de origine ischemică. În cazuri rare, când nici angiocardiografia nici coronarografia nu sunt diagnostice, biopsia endomiocardică ar putea clarifica situația prin evidențierea dezorganizării arhitectonicii celulare. Anamneza familială poate fi de ajutor, iar membrii familiei apropiați trebuie cercetați pentru posibilitatea de CMH familială.

Obstrucțiile intraventriculare drepte trebuie deosebite în primul rând de stenoza pulmonară orificială.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Evoluția CMH este variabilă și în general imprevizibilă. Mortalitatea anuală este în jur de 3–4%, dar ajunge la 6–7% la copii cu formă familială. În decurs de 10 ani aproximativ, 10% din bolnavi dezvoltă *insuficiență cardiacă* cu disfuncție sistolică, 60–70% rămân stabili, iar 10–20% prezintă o ameliorare subiectivă. Nu există simptome sau semne (inclusiv obstrucția intraventriculară) sigure care să coreleze bine cu progresia bolii.

În majoritatea cazurilor *moartea* este *subită* și probabil se datorează unei fibrilații ventriculare. Moartea subită în cazurile cu obstrucție pare favorizată de accentuarea acesteia (efort fizic, stimulare simpatică etc.), deși mecanismul

poate fi aritmic. Sunt la risc crescut de moarte subită copiii și tinerii din familii cu CMH și moarte subită, precum și pacienții la care la monitorizarea electrocardiografică de 48 de ore (Holter) evidențiază tahicardii ventriculare (25% decese).

Apariția progresivă a manifestărilor de *insuficiență cardiacă congestivă* este posibilă la bolnavii cu CMH, mai ales vârstnici. Reducerea performanței sistolice a VS se produce de obicei ca urmare a ischemiei miocardice și fibrozei progresive sau unui infarct miocardic patent. Apariția fibrilației atriale, prin pierderea pompei atriale, poate precipita insuficiența cardiacă. La astfel de bolnavi cresc moderat diametrele inimii și volumul telediastolic ventricular, tabloul clinic și ecocardiografic asemănându-se cu cel întâlnit în CMD, dar numai în ceea ce privește gradul disfuncției sistolice.

Instalarea fibrilației atriale favorizează instalarea insuficienței cardiace, dar și a emboliilor sistemice (10% din cazuri).

Endocardita bacteriană pe mitrală, aortă sau chiar endocardul septal este posibilă, datorită leziunilor care se constituie, mai ales la bolnavii cu obstrucție; profilaxia acesteia este, mai totdeauna, necesară.

Sarcina nu constituie un factor agravant din punct de vedere prognostic. Riscul genetic nu este probabil mare dacă numai unul din părinți are CMH și nu are antecedente familiale de boală; dacă ambii părinți sunt bolnavi este preferabil, să se dezaprobe gestația.

TRATAMENT

Tratamentul CMH vizează îndepărtarea simptomelor (dispneea, angina, sincopa), prevenirea complicațiilor și reducerea riscului de moarte subită. Cu puține excepții, tratamentul farmacologic sau chirurgical se adresează pacienților simptomatici.

Ca o măsură generală, în special la bolnavii care dezvoltă obstrucție, trebuie eliminate toate cauzele care o induc sau o accentuează (tabelul IX). Se vor evita în special eforturile fizice (mai ales violente și scurte), activitățile sportive, preparatele digitalice, eventual nitrații (scad rezistențele periferice).

Tratamentul simptomelor care nu se datorează unei eventuale disfuncții sistolice se face în prezent numai cu betablocante simpatice, blocante de calciu (în special verapamil) sau antiaritmice (în special amiodaron). Tipurile de medicamente folosite au ca efecte directe sau indirecte: 1) scăderea inotropismului și diminuarea obstrucției; 2) ameliorarea relaxării și creșterea complianței ventriculare; 3) reducerea necesarului de oxigen și 4) acțiune antiaritmică. Selectarea unuia din principalele medicamente dovedite ca eficace, depinde de efectele principale pe care dorim să le realizăm.

În cazurile de excepție, când tratamentul farmacologic este ineficient sau contraindicat, iar obstrucția importantă, se poate recurge la tratament chirurgical sau, mai rar, la stimulare cardiacă ventriculară dreaptă.

Betablocantele simpatice sunt eficace între 1/3 și 2/3 din cazuri. Toate simptomele principale, respectiv angina pectorală, dispneea și sincopele sau echivalențele lor dispar sau se atenuează. Sunt preferabile betablocantele neselective și fără acțiune simpaticomimetică intrinsecă. Cel mai utilizat este propranololul, dozele eficace fiind în general între 240–400 mg/zi. Betablocantele scad obstrucția prin efect inotrop negativ, descresc consumul miocardic de

O_2, cresc complianța ventriculară și ameliorează indirect umplerea ventriculară. Trebuie avute în vedere contraindicațiile și efectele adverse posibile. Sotalolul, cu efecte antiaritmice asemănătoare cu amiodarona, poate fi eficace în rezolvarea cazurilor care nu răspund la propranolol.

Blocantele de calciu sunt eficace în 1/2 din cazurile în care betablocantele simpatice nu dau rezultate. Sunt preferabile cele cu efect vasodilatator periferic redus. Cel mai utilizat este verapamilul, în doze zilnice de 240–360 mg. Verapamilul reduce funcția sistolică hiperdinamică și gradienții ventriculari și ameliorează relaxarea ventriculară. Din cauza efectului depresant asupra contractilității, verapamilul este cu risc la bolnavii cu hipertensiune capilară pulmonară crescută, mai ales dacă este prezentă și obstrucție în repaus; în această situație este preferabil ca instituirea tratamentului să se facă în spital, cu doze inițial mai mici.

În administrarea verapamilului trebuie ținut seama de contraindicațiile specifice; astfel, dacă bolnavul are disfuncție de nod sinuzal sau prezintă blocuri atrioventriculare, dozele eficiente nu pot fi administrate în absența unui stimulator cardiac, de regulă secvențial. Drogul nu trebuie asociat cu amiodarona și principal nici cu un betablocant, deși unii le asociază, cu rezultate favorabile. Nifedipina și diltiazemul sunt mai puțin folosite, deși au efect inotrop negativ mai slab.

Amiodarona are un puternic efect antiaritmic la nivel atrial și ventricular. Instalarea efectului necesită 5–10 zile, iar dozele de întreținere uzuale sunt de 200–400 mg/zi, 5–7 zile pe săptămână. Pe lângă efectul dromotrop și inotrop negativ, amiodarona poate favoriza foarte rar aritmii ventriculare grave (torsada vârfurilor); din această cauză medicamentul trebuie astfel folosit cu prudență urmărindu-se unii indici proaritmici (durata QT, dispersia QT). Amiodarona este în special folosită, în prezența aritmiilor potențial letale sau în caz de ineficiență a celorlalte mijloace medicamentoase (propranolol sau verapamil).

Disopiramida poate fi eficace în unele cazuri. Dozele medii sunt în jur de 600 mg/zi. Dozele mai mari favorizează apariția de aritmii ventriculare grave. Experiența cu disopiramidă este limitată.

Dintre medicamentele folosite în tratamentul CMH numai amiodarona pare a prelungi durata de viață a bolnavilor, celelalte au o eficacitate în general bună asupra simptomelor, care pot fi invalidante, dar nu oferă protecție sigură împotriva morții subite.

Stimularea cardiacă programată este indicată în cazurile de obstrucție severă simptomatică necontrolabilă medicamentos (ineficiență, contraindicații, intoleranță) sau când intervenția chirurgicală nu este posibilă sau este refuzată de bolnav. Debutul depolarizării ventriculare din vârful VD abolește obstrucția ventriculară stângă. Stimularea fixă face însă inutilizabilă pompa atrială, foarte importantă pentru umplerea VS. Din această cauză se folosesc stimulatoare secvențiale, la care timpul de declanșare a stimulării VD din momentul depolarizării atriale este ceva mai scurt decât cel al conducerii atrioventriculare spontane a bolnavului; în felul acesta depolarizarea ventriculară începe la vârful VD, iar eficiența pompei atriale este prezervată. Nu există experiență suficientă cu acest fel de tratament.

Tratamentul chirurgical, din cauza riscului operator (mortalitate operatorie în jur de 5%) este rezervat formelor cu simptome obstructive greu supor-

tate de bolnav, care nu răspund la tratamentul medical intens sau dacă acesta nu este practicabil; el este indicat în prezența unor gradienți intraventriculari de cel puțin 50 mmHg în repaus sau după manevre provocative, mai ales dacă există hipertrofie marcată de pilieri și/sau sept interventricular. Cel mai eficace procedeu este *miotomia-miectomia septală stângă*, cu rezultate pe termen lung bune în peste 70% din cazuri. Miotomia-miectomia septală suprimă obstrucția și regurgitația mitrală fără să diminue eficiența contracției, dar nu oferă protecție sigură împotriva morții subite. Intervenția se poate complica cu bloc atrioventricular complet, bloc de ramură, perforație de sept interventricular, anevrism ventricular stâng și dilatație ventriculară stângă cu insuficiență cardiacă.

La o mică parte din bolnavii care prezintă regurgitație mitrală importantă sau severă sau la cei la care miotomia-miectomia septală a fost ineficientă există indicația plasării unei *valve mitrale artificiale;* rezecția concomitentă a pilierilor hipertrofiați îmbunătățește rezultatele operatorii. La bolnavii care nu răspund la nici un fel de tratament maximal medical sau chirurgical intră în discuție *transplantul cardiac.*

Tratamentul complicațiilor. O parte dintre bolnavi prezintă complicații, în special aritmii – unele grave, embolii sistemice, endocardită bacteriană, insuficiență cardiacă și moarte subită. Prevenirea și tratamentul acestora de multe ori sunt nesatisfăcătoare. *Fibrilația atrială* trebuie convertită cât mai repede în ritm sinusal, electric sau medicamentos, din cauza deteriorării hemodinamice pe care o produce. *Aritmiile ventriculare rapide* se tratează, după schemele clasice, neținând seama de prezența CMH. În schimb prevenirea recurenței lor este dificilă. Monitorizarea electrocardiografică de 24–48 ore cu testarea antiaritmicului optim este în principiu folositoare, dar nici betablocantele simpatice sau blocantele de calciu, nici antiaritmicele convenționale, nu par să le poată preveni sau chiar suprima. Amiodarona s-a dovedit cea mai folositoare în aceste situații.

Anticoagularea trebuie prescrisă în principiu indefinit la bolnavii care au prezentat o embolie, la cei cu fibrilație atrială cronică, cei cu insuficiență cardiacă și dilatație cardiacă, cu proteză valvulară mitrală sau la cei la care se detectează un trombus intracardiac. *Profilaxia endocarditei bacteriene* se face mai ales la bolnavii cu obstrucție ventriculară stângă, în toate situațiile cu bacteriemie potențială.

În *insuficiența cardiacă* este indicată administrarea digitalei și diureticelor, mai ales dacă bolnavii au fibrilație atrială și disfuncție ventriculară sistolică. Dozele de diuretice trebuie să fie relativ mici. În caz de hipotensiune arterială diureticele pot accentua obstrucția. Dacă se obține recompensarea hemodinamică, eventual se poate renunța la diuretice.

Profilaxia morții subite rămâne nesatisfăcătoare, exceptându-i poate pe copii. Trebuie încercate antiaritmice, în special amiodarona (200–300 mg/zi și concentrație plasmatică 0,5–1,5 mg/l) la persoanele cu tulburări de ritm maligne, la copiii și tinerii din familiile cu CMH cu moarte subită prezentând stigmate de CMH, la bolnavii care au avut oprire cardiacă resuscitată. De asemenea la bolnavii cu hipertrofie septală marcată și obstrucție severă trebuie îndepărtate toate condițiile care accentuează obstrucția și eventual de recurs la miotomie-miectome septală.

De obicei persoanele tinere care nu au factori de risc evidenți pot să nu primească nici un tratament sau să primească terapie cu propranolol sau verapamil pentru simptome. Nici unul din aceste medicamente nu pare să prevină moartea subită.

CARDIOMIOPATIILE RESTRICTIVE

Cardiomiopatiile restrictive (CMR) constituie un grup de afecțiuni miocardice primare având drept caracteristică principală diminuarea complianței ventriculare, respectiv a funcției diastolice, cu prezervarea sau diminuarea ușoară a funcției sistolice. Clinic și fiziopatologic CMR se aseamănă cu pericardita constrictivă.

Diminuarea complianței ventriculare în cazul CMR se datorează afectării primare a miocardului și/sau endocardului și nu este secundară unor fibroze cicatriceale (ischemice), hipertrofiei, dilatației sau obliterării cavității ventriculare. Cauzele CMR sunt în parte cunoscute sau numai presupuse (CMR *secundare*), dar pentru multe din ele nu se găsește nici o cauză organică (CMR *idiopatice sau primitive*). Restricția se poate datora afectării numai a miocardului sau numai a endocardului, în ultimul caz de regulă cu participarea miocardului adiacent. Afectarea miocardică poate fi non infiltrativă sau infiltrativă. Clasificarea CMR, în prezent acceptată, bazată pe aceste criterii este sintetizată în tabelul nr. X.

Incidența formelor idiopatice este influențată în mare măsură de factorii geografici și climatici. În zonele temperate domină formele secundare.

TABELUL X

Clasificarea cardiomiopatiilor restrictive
(după Perloff)

Cauze miocardice

A. Non infiltrative
- Idiopatice
- Sclerodermie

B. Infiltrative
- Amiloidoză
- Sarcoidoză
- Boala Gaucher
- Boala Hurler (mucopolizaharidoze)

C. Boli prin stocaj (tezaurismoze)
- Hemocromatoza
- Boala Fabry
- Glicogenoze

Cauze endomiocardice
- Endomiocardofibroza
- Sindromul hipereozinofilic
- Carcinoid
- Neoplazii metastazate
- Iradiere
- Toxicitate prin antracicline

Diminuarea funcţiei diastolice şi *conservarea unei funcţii sistolice satisfăcătoare* se reflectă cel mai caracteristic în aspectul curbei de presiune diastolică intraventriculară: scăderea bruscă a presiunii la începutul diastolei, urmată de o ascensiune rapidă (*dip*-ul autorilor de limbă engleză) şi apoi de un platou până la contracţia atrială sau, în absenţa ei, până la contracţia ventriculară, realizând împreună aspectul de rădăcină pătrată sau radical. Scăderea bruscă a presiunii la începutul diastolei se datorează umplerii rapide generate de sucţiunea intensă produsă de dilatarea rapidă a unei cavităţi telesistolice mici (funcţie sistolică bună). Ascensiunea rapidă a presiunii se datorează complianţei reduse a ventriculului, ca şi platoul; după umplerea rapidă ventriculul nu mai este distensibil la presiunile intracavitare existente în timpul diastasis-ului, astfel încât practic nu mai curge sânge prin orificiile atrioventriculare sau debitul transvalvular este extrem de redus. Aceste modificări se traduc aproape caracteristic pe undele de presiune intraatrială, care capătă aspect de M sau W.

Umplerea ventriculilor puţin complianţi se face mai greu, necesitând presiuni crescute, care se transmit retrograd la atrii şi mai departe în venele şi capilarele pulmonare sau venele sistemice. Cum de regulă *afectarea VS este mai importantă decât cea a VD,* presiunea de umplere a VS este mai mare cu peste 5 mmHg decât cea a VD. Acest parametru deosebeşte marea majoritate a CMR de pericardita constrictivă, în care presiunile de umplere sunt echilibrate. De asemenea, în cazul unor CMR cu presiuni de umplere ventriculară egale în repaus, efortul fizic, încărcarea intravenoasă cu lichide sau stimularea cu catecolamine determină, în majoritatea cazurilor, o creştere cu mai mult de 5 mmHg a presiunilor de umplere din VS comparativ cu cele din VD, ceea ce nu se întâmplă în caz de pericardită constrictivă. *Hipertensiunea pulmonară reactivă* din CMR de regulă depăşeşte valorile sistolice de 50 mmHg, în timp ce în pericardita constrictivă valorile sunt mai mici.

În plus, în pericardita constrictivă, platoul presiunii diastolice din VD reprezintă frecvent cel puţin 1/3 din presiunea sistolică din VD, pe când în majoritatea CMR platoul presiunii diastolice are valori relative mai mici.

În unele tipuri de CMR cu afectarea predominantă sau exclusivă a VD, presiunea diastolică din VD nu numai că este mai mare decât cea din VS, dar poate fi mai mare decât presiunea diastolică din artera pulmonară, astfel încât şi în cursul diastolei poate exista o scurgere de sânge din VD în artera pulmonară.

În *formele de CMR cu interesarea aparatelor valvulare atrioventriculare* se produce regurgitaţie, mai frecvent mitrală, care măreşte suplimentar presiunea venoasă din spatele ventriculului afectat şi modifică în mod caracteristic curba de presiune intraatrială prin amplificarea undei *v* sistolice. În formele obliterante de CMR debitul sistolic este diminuat şi se produce tahicardie corespunzătoare.

TABLOU CLINIC

Bolnavii cu CMR nu tolerează efortul fizic, au *dispnee și fatigabilitate,* explicate prin creșterea presiunilor venoase și imposibilitatea creșterii adecvate a debitului cardiac prin tahicardie, fără a se accentua staza retrogradă. Unii prezintă *dureri anginoase la efort* (prin afectarea concomitentă a coronarelor, ca în amiloidoză), dar la cei mai mulți durerile toracice sunt nespecifice.

La examenul fizic se găsesc frecvent distensia jugularelor, zgomote 3 și/sau 4 patologice, și uneori sufluri de regurgitație atrioventriculară; mai pot fi prezente: puls venos sistolic în caz de insuficiență tricuspidiană, sau impuls atrial stâng și/sau ventricular drept proeminent. În raport cu ventriculul afectat pot exista semne de insuficiență cardiacă stângă sau/și dreaptă. În formele cu afectarea VD se constată frecvent o accentuare inspiratorie a distensiei jugularelor (semnul Kussmaul), dar, spre deosebire de pericardita constrictivă, de regulă impulsul vârfului inimii este palpabil și se pot înregistra apexograme bune. În unele forme de CMR se produc embolii sistemice sau pulmonare. Aritmiile și tulburările de conducere, relativ frecvente, nu au specificitate.

EXPLORARE. DIAGNOSTIC

Diagnosticul unei CMR este laborios și necesită frecvent explorări paraclinice multiple și complexe. Suspiciunea de CMR se face uneori pe date clinice – puțin specifice, dar pentru confirmare trebuie eliminată constricția pericardică, mult mai frecventă; în final este necesară stabilirea etiologiei restricției.

Examenul radiologic toracic arată semne de congestie venoasă pulmonară și eventual revărsate pleurale; silueta cardiacă poate semnala mărirea atriilor, fără dilatație ventriculară. Prezența unor calcificări pericardice pledează puternic pentru pericardită constrictivă.

Examenul electrocardiografic are o valoare limitată; pot fi prezente microvoltaj, modificări difuze ale fazei terminale și variate aritmii (în special atriale) și tulburări de conducere. Nemodificarea traseului ECG în decubit lateral stâng pledează pentru pericardită adezivă.

Ecocardiografia și **examenul Doppler** furnizează numeroase elemente morfologice și funcționale cu semnificație diagnostică: îngroșarea pereților ventriculari și septului intraventricular cu eventuală hiperecogenitate granulară (în amiloidoză); endocard îngroșat (uneori); cavități ventriculare normale sau aproape normale cu dilatație biatrială marcată (prin reducerea distensibilității ventriculare); eventual regurgitații atrioventriculare; funcție sistolică normală sau aproape normală și disfuncție diastolică semnificativă.

TC și imaginile obținute prin RMN pot stabili exact grosimea pereților ventriculari și cea a pericardului, precum și grosimea unui endocard îngroșat.

Explorarea hemodinamică invazivă, cu determinarea curbelor de presiune în capilarul pulmonar, artera pulmonară și cavitățile drepte, poate fi decisivă în cazurile neclare, fără să diferențieze sigur uneori, o CMR de o pericardită constrictivă.

În rare cazuri diagnosticul nu este posibil fără o **BEM** sau de excepție fără o **biopsie prin toracotomie.**

Diagnosticul etiologic al CMR este uşor dacă sunt prezente semnele sistemice ale unei afecţiuni cunoscute ca putând provoca afectare cardiacă (sarcoidoză, hemocromatoză etc.) sau există un context epidemiologic-geografic. Uneori este necesară BEM sau chiar biopsia miocardică prin toracotomie, pentru diagnosticul etiologic sau diferenţierea de o pericardită constrictivă.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia naturală a CMR este progresivă. Câteva forme secundare (de exemplu din hemocromatoză sau sarcoidoză) sunt în principal curabile (dacă tratamentul specific este aplicat din timp) sau pot regresa apreciabil. În formele idiopatice şi cele secundare care nu beneficiază de tratament specific, prognosticul este rezervat: la 10 ani de la stabilirea diagnosticului numai 10% din bolnavi rămân în viaţă. Tratamentul nespecific este simptomatic şi se adresează în primul rând insuficienţei cardiace, aritmiilor şi tulburărilor de conducere.

FORME SPECIALE DE CARDIOMIOPATII RESTRICTIVE ŞI INFILTRATIVE

ENDOCARDITA LÖFFLER

Endocardita Löffler sau endocardita parietală fibroplastică cu eozinofilie sanguină, este o formă de CMR produsă prin mecanism predominant endocardic. Este o boală foarte rară, apărând mai ales la bărbaţii adulţi de rasă albă locuind în zonele temperate.

Leziuni endocardice asemănătoare se întâlnesc şi în alte diverse afecţiuni însoţite de eozinofilie sanguină ridicată, reunite în cadrul sindromului hipereozinofilic (vezi capitolul în secţiunea „Hematologie"). În sindromul hipereozinofilic eozinofilele sanguine depăşesc 1 500/mm^3 pentru o perioadă de minimum 6 luni şi se produc infiltrate eozinofilice difuze în diferite organe, foarte frecvent (95% din cazuri) în cord. Afecţiunile aparţinând sindromului hipereozinofilic fac parte din 3 grupe: leucemii cu eozinofile, hipereozinofilii reactive (poliarterită nodoasă, vasculita Churg-Strauss, parazitoze, tumori maligne, inclusiv boala Hodgkin, astmul bronşic, reacţii medicamentoase) şi hipereozinofilia idiopatică. În endocardita Löffler nu se cunoaşte cauza hipereozinofiliei. Se consideră că eozinofilele sunt anormale şi toxice pentru miocard, iar afectarea endocardului şi miocardului adiacent s-ar datora îngreunării microcirculaţiei din zona subendocardică.

Morfopatologie. În evoluţia endocarditei Löffler se pot deosebi trei stadii. În primul stadiu, cu durata de aproximativ 2 luni, se produce o miocardită acută cu infiltrate eozinofilice şi necroze miocardice, o arterită generalizată cu afectarea arteriolelor intramurale mici şi eventual trombuşi intracavitari. În stadiul al 2-lea endocardul apare îngroşat, trombuşii sunt frecvenţi, persistă infiltrate cu eozinofilie, dar fenomenele inflamatorii miocardice diminuă. În stadiul al 3-lea endocardul devine gros şi miocardul adiacent fibrotic; infiltraţiile

eozinofilice miocardice şi leziunile arteritice sunt din ce în ce mai rare, pentru a dispărea în aproximativ 2 ani, când fibroza este completă. Sunt afectate printr-un proces fibrotic mai ales camerele de umplere, muşchii papilari, cordajele tendinoase (în special la nivelul valvei mitrale posterioare) şi zonele apicale ale ambilor ventriculi.

Tablou clinic. Diagnostic. *Debutul bolii* poate fi cu febră, stare generală modificată, erupţii cutanate, pierdere ponderală şi tuse neproductivă, după care apar progresiv simptome şi semne de insuficienţă cardiacă. *Tabloul clinic* seamănă adesea cu cel al pericarditei constrictive, dar de obicei există elemente distinctive: un grad de cardiomegalie şi sufluri de regurgitaţie atrio-ventriculară, mai frecvent mitrale. Aritmiile şi tulburările de conducere nu au specificitate, nici incidenţă particulară. Uneori apare un mic revărsat pericardic. Emboliile sistemice sunt frecvente, cele pulmonare mai rare.

Bolnavii au constant *eozinofilie sanguină*, de grad variabil, dar totdeauna peste 1 500 eozinofile/mm^3 pe o durată de 6–12 luni. De la debutul clinic durata de viaţă a bolnavilor este în medie de 1 an, cu o supravieţuire de 12% la 3 ani şi sub 5% la 5 ani. Decesul se produce de regulă prin insuficienţă cardiacă ireductibilă.

Explorările paraclinice – în special *ecocardiografia* – pun în evidenţă elemente de CMR, cu endocard îngroşat, hiperecogen, regurgitaţii atrioventriculare, în special mitrale (frecvent cu valva posterioară imobilă sau puţin mobilă), trombuşi intracavitari, ocazional stenoză atrioventriculară şi uneori revărsat pericardic. *BEM* arată unul din cele 3 stadii de evoluţie morfologică menţionate, dar ea este grevată de pericolul dislocării trombuşilor murali. În toate cazurile trebuie eliminate celelalte cauze de sindrom hipereozinofilic.

Tratamentul endocarditei Löffler este puţin eficient, iar agenţii inotropi, inclusiv digitala, sunt practic inactivi când insuficienţa cardiacă se însoţeşte de ritm sinuzal. Anticoagularea este indicată în caz de embolii, tromboză intracavitară sau fibrilaţie atrială. Corticosteroizii pot avea o oarecare eficacitate tranzitorie în stadiile exsudative ale leziunilor. Încercările de a reduce eozinofilia prin hidroxiuree nu dau rezultate durabile. Se pot obţine ameliorări clinice pasagere, după endocardiectomie, eventual cu înlocuire de valve atrioventriculare. În formele secundare ale sindromului hipereozinofilic, atunci când este posibil, trebuie încercată îndepărtarea cauzei.

ENDOMIOCARDIOFIBROZA

Endomiocardiofibroza este o formă de CMR de cauză necunoscută, cu determinism geografic, survenind la rezidenţii şi ocazional la foştii rezidenţi din zonele cu climă tropicală sau subtropicală, dar neînsoţită de eozinofilie tisulară sau sanguină semnificativă. Boala afectează mai ales copiii şi tinerii de ambe sexe, iar în unele ţări din Africa ecuatorială capătă aproape caracterul unei boli cu extindere în masă, cauzând 25–30% din totalul deceselor prin afecţiuni cardiace. Forma sud africană a bolii (boala Becker, 1953) nu pare să fie decât o variantă a formei africane ecuatoriale (boala Davies, 1948).

Etiologia este necunoscută, dar aria de răspândire a bolii în zone cu grad ridicat de infestare şi de boli transmisibile, tabloul clinic cu febră şi exacerbări neregulate şi incidenţa sezonieră crescută sugerează o origine infecţioasă la o populaţie cu rezistenţă scăzută.

Morfopatologie. Endocardul este îngroşat (mai mulţi milimetri), şi de la acest nivel pleacă septuri fibroase care se întind în miocardul adiacent, ajungând uneori până la epicard. Procesul fibrotic poate afecta unul din ventriculi (VS în 40% din cazuri, VD în 30% din cazuri) sau ambii ventriculi (50–60% din cazuri). Atriile corespunzătoare ventriculilor afectaţi sunt hipertrofiate şi dilatate. Fibroza se întinde la camerele de umplere ale ventriculilor, la vârful lor, putându-se produce obliterarea regiunii apicale, mai ales drepte; ea poate cuprinde de asemenea muşchii papilari şi cordajele, cu apariţia de regurgitaţii atrioventriculare şi foarte rar valvulele (în special foiţa posterioară a mitralei). Pot exista o dilataţie cu hipertrofie a camerei de expulsie, mai ales la nivelul VD şi frecvent, trombuşii intracavitari. Pericardita este rară.

Histologic endocardul prezintă un strat gros de ţesut fibros hialinizat. Septurile fibroase sunt înconjurate de ţesut de granulaţie, dar nu există infiltrate eozinofilice nici leziuni arteritice ca în endocardita Löffler. Uneori se pot constata leziuni de pericardită nespecifică.

Tablou clinic. Diagnostic. *Debutul* clinic poate fi cu febră şi manifestări generale, dar cel mai adesea este insidios, cu dispnee de efort şi fatigabilitate. Uneori debutul se face cu o embolie sau cu moarte subită. Emboliile survin în 15% din cazuri, iar endocardita bacteriană în 20% din cazuri. În general evoluţia este progresivă spre insuficienţă cardiacă ireductibilă, dar pot exista stabilizări temporare.

Simptomele şi semnele clinice şi paraclinice sunt dependente de localizarea procesului fibrotic. În **forma cu afectarea exclusivă a VD** se produce staza venoasă în marea circulaţie, cu hepatomegalie şi ascită, zgomote de galop drepte, semne de insuficienţă tricuspidiană şi hipertrofie-dilataţie a infundibulului. *Ecocardiografia bidimensională* pune în evidenţă îngroşarea fibrotică a endocardului, localizată preferenţial în VD şi alte modificări anatomice, ca: insuficienţa tricuspidiană, eventual scurgere diastolică de sânge din VD în artera pulmonară (Doppler), trombuşii intracavitari, funcţia diastolică diminuată, funcţia sistolică conservată şi un eventual revărsat pericardic. În caz de obliterare a vârfului VD radiologic se constată o indentaţie a marginii drepte deasupra apexului, AD dilatat şi vasele pulmonare normale. *Curbele de presiune* arată că presiunile capilară pulmonară, sistolică şi diastolică în artera pulmonară şi sistolică în VS sunt normale, iar presiunile sistolică în VD, medie în AD şi venoasă centrală sunt crescute. *Angiocardiografia* confirmă datele ecografice. În forma cu afectarea izolată a VD nu este necesară biopsia miocardică, iar angiocardiografia se practică mai mult în cazul intervenţiei chirurgicale.

În **endomiocardofibroza VS** apar simptome şi semne de insuficienţă cardiacă stângă, cu stază venoasă pulmonară, zgomote de galop stâng, suflu de insuficienţă mitrală. *Ecocardiografia bidimensională* este în general diagnostică. *La cateterismul drept* presiunea capilară pulmonară este crescută, în timp ce iniţial presiunile în artera pulmonară şi VD sunt normale; ulterior se poate constitui o hipertensiune arterială pulmonară reactivă severă.

În **forma biventriculară de la început** există o combinaţie, în proporţii variabile, de simptome şi semne dependente de gradul afectării fiecărui ventricul. De obicei domină elementele clinice datorate endomiocardofibrozei VD, afectarea VS traducându-se numai printr-un suflu de regurgitaţie mitrală. Şi în aceste cazuri examenul ecografic bidimensional este cel mai adesea suficient pentru diagnosticul anatomo-funcţional, dar uneori este nevoie de BEM.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea unei CMR cu îngroşare endocardică la persoanele care locuiesc sau au locuit în zonele tropicale sau subtropicale, în general endemice, şi care nu prezintă eozinofilie sanguină importantă. În unele cazuri poate fi necesară o BEM, care are însă riscul de a disloca trombuşii murali şi, în afară de aceasta, de a fi nerevelatoare în caz de afectare endomiocardică focală.

Tratament. *Tratamentul medical* se adresează în primul rând insuficienţei cardiace şi se efectuează după scheme clasice. Poate fi necesară anticoagularea în caz de embolii, fibrilaţie atrială sau decelarea de trombuşi intracavitari. Evacuările repetate de ascită provoacă hipoproteinemie. Corticoterapia poate opri temporar evoluţia în unele cazuri evoluând febril.

Tratamentul chirurgical este grevat de mortalitate operatorie ridicată (până la 20% din cazuri) şi nu se poate preciza dacă boala nu-şi continuă evoluţia. Sub raport tehnic se face o rezecţie a întregului endocard fibrozat, fără a se rezeca din miocardul din vecinătate şi fără a se smulge septurile fibroase; adesea este necesară rezecţia pilierilor compromişi şi plasarea unei proteze atrioventriculare. Ascita ireductibilă constituie o contraindicaţie operatorie definitivă, dar un revărsat pericardic abundent sau perioadele de evolutivitate numai una temporară. Printre complicaţiile operatorii invalidante se numără scăderea debitului cardiac şi blocul cardiac complet.

Relaţiile posibile dintre endocardita parietală Löffler şi endomiocardofibroză. Mulţi autori sunt de părere că endocardita Löffler şi endomiocardofibroza nu reprezintă decât stadii diferite ale aceleiaşi boli şi au propus denumirea de boală endomiocardică. Boala ar debuta ca o miocardită însoţită de eozinofilie sanguină semnificativă (peste 1 500 eozinofile/mm^3), ca în endocardita parietală Löffler, şi s-ar termina cu endomiocardofibroză cicatriceală. Argumentul principal al teoriei unitare îl reprezintă similitudinea leziunilor microscopice şi macroscopice şi a manifestărilor clinice şi hemodinamice din stadiile avansate ale celor două afecţiuni.

Alţi autori consideră că deosebirile dintre cele două afecţiuni sunt mai importante decât asemănările şi că în fapt sunt boli diferite. În endocardita Löffler există o arterită generalizată, care nu se regăseşte niciodată în endomiocardofibroză, cele două afecţiuni survin la vârste diferite şi în zone geografice diferite, eozinofilia sanguină şi tisulară nu se găseşte niciodată în endomiocardofibroză. Fibroza endocardică, indiferent de mecanismul patogenic care o induce, ar traduce astfel reacţia monomorfă a endomiocardului faţă de cauze ce pot fi foarte diferite.

SARCOIDOZA

Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schumann) este o granulomatoză de cauză necunoscută, afectând diverse ţesuturi şi organe, printre care şi inima. Cele mai frecvente manifestări ale sarcoidozei sunt pulmonare, dar pot fi afectate în evoluţia bolii: tegumentele, ochiul, splina, ficatul, ganglionii periferici, glandele parotide, muşchii şi sistemul nervos. Boala survine mai ales la adulţii tineri de ambele sexe şi are evoluţie variabilă, de la remisiuni spontane durabile, echivalând cu vindecări, la progresie continuă cu exitus. Atât forma activă a bolii cât şi fibroza cicatriceală pot compromite funcţia organului afectat.

Afectarea cardiacă poate fi *directă, miocardică,* prin granuloame *sau indirectă, sub formă de cord pulmonar cronic,* urmare a hipertensiunii pulmonare prin granuloame pulmonare. Granuloamele intramiocardice sunt prezente la aproximativ 1/3 din bolnavii cu sarcoidoză (necropsic și radioizotopic), dar manifestările clinice ale CM survin la mai puțin de 5% dintre ei și numai 1% au o CM care le amenință viața. De obicei coexistă manifestări clinice datorită afectărilor extracardiace. Din cauza infiltrației granulomatoase, CM are caractere fiziopatologice mai ales restrictive, dar din cauza diminuării contractilității și măririi cavităților uneori domină caracterele de CMD.

Morfopatologie. *Macroscopic* inima poate fi dilatată și se pot observa noduli albicioși, dispersați sau conglomerați, infiltrând miocardul. Infiltrația însă poate fi compactă și întinsă în sens endoepicardic, explicând imaginile electrocardiografice de sechelă de infarct miocardic. Modificările granulomatoase coexistă cu zone de fibroză rezultând din vindecarea granuloamelor mai vechi. La examenul necropsic se mai pot găsi trombuși intracavitari, calcificări ale inelului mitral (probabil datorate hipercalcemiei) și uneori dilatații anevrismale sau revărsat pericardic.

Microscopic, granuloamele formate din celule epitelioide, celule gigante și absența cazeificărilor predomină în peretele liber al VS, baza septului intraventricular și căile de conducere, ceea ce explică frecvența tulburărilor de conducere. Gradul disfuncției diastolice și sistolice ventriculare depinde de amploarea procesului granulomatos.

Manifestările clinice ale CM pot fi foarte rar primele manifestări ale sarcoidozei și să rămână izolate. Cel mai frecvent CM din sarcoidoză are caractere hemodinamice de restricție și mai rar aspect de CMD. Tulburările de ritm și de conducere AV și intraventriculare sunt frecvente. Tahicardia ventriculară, adesea rezistentă la tratament, și blocul cardiac complex se întâlnesc, fiecare, la 1/4 din decedați. Sincopele sau echivalentele lor sunt de asemenea relativ frecvente, iar moartea subită, care poate fi prima manifestare a unei sarcoidoze cardiace, se întâlnește la 2/3 din bolnavii decedați prin cord. Ocazional se pot produce manifestări în raport cu embolii periferice, pericardită sau anevrism ventricular. CM din sarcoidoză poate evolua spre insuficiența cardiacă, în general progresivă și rezistentă la tratament.

Când sarcoidoza pulmonară este extensivă, se constituie HTP și cord pulmonar, astfel încât eventuala insuficiență cardiacă nu este dependentă de afectarea directă granulomatoasă a miocardului.

Manifestările cardiace ale sarcoidozei se asociază cel mai adesea cu determinări sistemice (adenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, modificări pulmonare etc.).

Explorările paraclinice confirmă CM sarcoidozică și profilul hemodinamic al afectării cardiace. De un grad de specificitate și sensibilitate acceptabile sunt: electrocardiograma, scintigramele cardiace și BEM.

Electrocardiograma relevă anomalii electrice la aproximativ 50% din cazurile de sarcoidoză. Se pot înregistra, mai ales prin monitorizare Holter, tulburări de ritm și de conducere frecvente (peste 50% din cazuri: bloc AV sau intraventricular, extrasistole ventriculare sau TV). Se pot regăsi de asemenea anomalii de repolarizare (peste 10% din cazuri) sau unde Q patologice, ambele regresive sub corticoterapie datorită resorbției granuloamelor, fără modificări cicatriceale importante.

Scintigrama de perfuzie miocardică cu Ta–201 poate vizualiza zone de hipofixare sau o heterogenitate difuză, explicate prin infiltrația granulomatoasă. Dacă boala este activă, scintigrama miocardică de captare (cu Ga 67 sau pirofosfat de Tc 99m) arată zone de hipercaptare.

BEM constituie singurul mijloc de diagnostic în sarcoidoza cardiacă izolată, dar granuloamele nefiind distribuite omogen, BEM poate fi normală sau nespecifică, dacă fragmentele obținute și studiate nu conțin decât țesut fibros.

Diagnosticul de sarcoidoză, sugerat de datele clinice și examenele de laborator, trebuie confirmat morfologic. Pentru diagnosticul morfologic se prelevează fragmente tisulare din zonele afectate cele mai accesibile (ganglioni, ficat), eventual din locul unde s-a practicat testul cutanat Kweim-Siltzbach. Diagnosticul de sarcoidoză cardiacă poate fi pus indirect, clinic și paraclinic, dacă diagnosticul de sarcoidoză sistemică este sigur (clinic, biologic și/sau morfologic). Dacă se recurge la BEM, trebuie eliminată miocardita cu celule gigante, aspectul histologic fiind asemănător sau identic cu cel al sarcoidozei cardiace.

Tratamentul sarcoidozei cardiace cu corticosteroizi este actualmente singurul capabil să facă să regreseze infiltrația granulomatoasă și să prevină formarea de noi granuloame. Se administrează echivalentul în medie a 50 mg prednison/zi, efectele așteptate apărând după aproximativ 3 luni. În cazurile favorabile insuficiența cardiacă se reduce, FE a VS crește, modificările morfologice ale electrocardiogramei și tulburările de ritm și de conducere dispar, scintigrama de perfuzie miocardică se normalizează sau defectele diminuă, iar dilatația cardiacă se reduce. Dacă rezultatele sunt bune, corticoterapia cu doze mai mici trebuie continuată 1–2 ani și, după unii, indefinit. Șansele de succes cresc cu precocitatea instituirii tratamentului cu corticosteroizi. Determinările activității enzimei de conversie a angiotensinei în ser și a calcemiei sunt utile în aprecierea inactivării bolii și a recurențelor. Incidența anevrismelor VS pare crescută la bolnavii supuși corticoterapiei. Este necesar de asemenea, să se facă tratamentul insuficienței cardiace, al tulburărilor de ritm și de conducere, precum și al celorlalte complicații.

Sarcoidoza miocardică netratată evoluează spre deces în 2 ani de la apariția simptomelor inițiale. Relativ frecvent decesul este subit, prin aritmii ventriculare sau bloc cardiac.

AMILOIDOZA

Amiloidoza este o condiție patologică plurietiologică, caracterizată prin depunerea extracelulară de material fibrilar anormal (amiloid) în diverse țesuturi și organe, inclusiv inimă, urmată de eventuală alterare sau compromitere a funcției acestora. La nivelul inimii, depunerea de amiloid se face în special în miocard și arterele coronare și poate fi însoțită de manifestări clinice, dacă infiltrația este extensivă.

Etiopatogenie. Amiloidoza este didactic clasificată în *amiloidoză primară* și *secundară*. În amiloidoza primară cauza afecțiunii este neprecizată, dar cele mai multe cazuri sunt formele familiale (miopatică, neuropatică, nefropatică, vasculară); amiloidoza secundară se întâlnește asociată cu: 1) boli inflamatorii recurente; 2) neoplazii ale plasmocitelor; 3) hemodializă prelungită; 4) vârstă

înaintată (amiloidoză senilă). Afectarea cardiacă este constantă în forma cardiomiopatică sau daneză a amiloidozei familiale, frecventă (30% din cazuri) în amiloidoză asociată cu neoplazii ale plasmocitelor (ex. mielom multiplu) și rară în amiloidoza secundară inflamațiilor și în cea senilă. În alte forme de amiloidoză interesarea inimii este neobișnuită sau absentă.

Amiloidul nu reprezintă o substanță unică, compoziția lui chimică variind în raport cu condiția patologică în care este asociat. Toate substanțele amiloide au însă proprietăți tinctoriale (apar colorate verde fluorescent în lumina polarizată după ce fixează roșu de Congo) și infrastructurale comune. Cele mai frecvente tipuri sunt amiloidul care conține lanțuri ușoare de imunoglobuline (tip AL) și cel care conține proteine nonimunoglobulinice (tip AA). Același tip de proteină poate fi constituentul principal al fibrelor de amiloid din boli cu etiologie diferită.

Amiloidoza cardiacă apare rar înaintea vârstei de 40 ani, chiar în formele familiale și este mai frecventă la bărbați decât la femei.

Morfopatologie. Infiltrația cu amiloid a structurilor inimii este de obicei difuză. Sunt astfel afectate: miocardul ventricular și atrial, mușchii papilari, țesutul de conducere, endocardul, valvele cardiace, pericardul și coronarele intramurale. Modificarea *macroscopică* cardiacă principală este hipertrofia ventriculară, uneori importantă, asociată cu o dilatație minimă. Miocardul ventricular este ferm și greu distensibil. Miocardul atrial și septul interatrial sunt adesea îngroșate. Pot exista de asemenea modificări endocardice și uneori revărsate pericardice.

Microscopic depozitele de amiloid se găsesc în interstiții și coexistă adesea cu zone de fibroză. Arterele coronare intramurale sunt afectate, în diverse grade, în toate cazurile, producând arii focale ischemice care pot contribui la disfuncția miocardică. Amiloidul se poate găsi de asemenea în nodul sinuzal și țesutul de conducere, explicând relativa frecvență a tulburărilor de ritm și de conducere, ca și la nivelul valvelor cardiace și mușchilor papilari – contribuind la producerea insuficiențelor valvulare atrioventriculare.

Tablou clinic. CM amiloidozică se poate manifesta ca o CM restrictivă (cea mai frecventă), dilatativă (rar) și chiar hipertrofică (foarte rar), sau numai ca tulburări de ritm și de conducere sau angină pectorală. În toate formele de boală, evoluția este către insuficiență cardiacă biventriculară refractară, de obicei cu moderată cardiomegalie sau chiar cu inimă de volum normal.

Forma restrictivă este asemănătoare ca manifestări clinice și hemodinamice cu pericardita constrictivă. Din cauza rigidității pereților ventriculari faza de umplere rapidă de la începutul diastolei se face cu debit transvalvular mic, astfel încât lipsește ascensiunea rapidă a curbei volumului ventricular, ca și galopul protodiastolic; aceste aspecte o deosebesc de pericardita constrictivă și alte CM restrictive, în care complianța ventriculară este mare și volumul ventricular crește rapid la începutul diastolei.

Forma dilatativă se aseamănă în parte cu tabloul clinic al CMD idiopatice și se însoțește de angină pectorală, în 1/3 din cazuri. În patogeneza dilatației intervine probabil ischemia miocardică prin afectarea specifică a coronarelor intramurale.

Tulburările de ritm și de conducere constituie al doilea grup semnificativ de manifestări, după insuficiența cardiacă. Ele sunt frecvente și pot preceda cu ani de zile tabloul clinic de CM manifestă hemodinamic, bolnavul putând

deceda în această perioadă. Aproximativ 20% din bolnavi dezvoltă fibrilație atrială și aproape 50% tulburări de conducere AV sau blocuri fasciculare. Infiltrația cu amiloid a atriilor poate provoca disfuncție de nod sinusal, până la paralizie atrială. Moartea subită se produce la 15%–35% din pacienții cu CM, în orice stadiu de boală, foarte probabil prin tulburări de conducere și ritm. Tahiaritmiile ventriculare sunt relativ rare în CM amiloidozică.

Hipotensiunea arterială ortostatică prezentă în unele forme de amiloidoză se datorează polineuropatiei amiloidozice, cu afectarea sistemului vegetativ (autonom).

În toate formele de amiloidoză cu afectare cardiacă (cu excepția formei familiale cardiomiopatice), coexistă aproape totdeauna simptomele și semnele generale de afectarea celorlalte organe sau sisteme de către amiloid (rinichi, ficat, splină, plămân etc.) ca și simptomele și semnele eventualei boli asociate.

Datele de explorare paraclinică furnizează elemente caracteristice dar nepatognomonice, în afara curbelor de presiune-volum intraventriculare, pentru forma restrictivă a CM amiloidozice.

Radiografia toracică arată o siluetă cardiacă normală sau cu un grad minim de dilatație, asociată sau nu cu congestie venoasă pulmonară. *Electrocardiograma* demonstrează pe lângă tulburările de conducere și ritm (deja semnalate), microvoltaj al complexelor QRS și în 1/3 din cazuri unde Q patologice, în special anterioare. *Ecocardiografia* arată o hiperecogenitate caracteristică, cu aspect pulverulent a pereților ventriculari, îngroșarea uniformă simetrică a pereților ventriculari cu hipokinezie, hipertrofia septului interatrial și adesea și interventricular, cavități ventriculare mici sau normale și indici de performanță a VS scăzuți. S-a imaginat și un raport între indicele electrocardiografic de voltaj Sokolov-Lyon pentru HVS (în mm) și masa VS determinată ecografic în modul M; raportul este micșorat în amiloidoza cardiacă comparativ cu alte hipertrofii cardiace. Un raport mai mic de 1,5 are o specificitate de aproape 85%, dacă se pot exclude alte cauze de microvoltaj.

Alte date de explorare, non invazive sau invazive, sunt nespecifice și corespund diferitelor forme hemodinamice ale CM. *BEM* este foarte rar necesară.

Diagnosticul de amiloidoză cardiacă, suspectat pe baza datelor clinice, ecografice și electrocardiografice necesită confirmarea morfologică (ultramicroscopic) și/sau tinctorială a depunerii de amiloid în organism, și eliminarea altor cauze de afectare cardiacă. În formele senilă și cardiomiopatică familială singura posibilitate de a pune diagnosticul este biopsia miocardică. În celelalte forme confirmarea depunerilor de amiloid se poate face utilizând fragmente din alte organe sau țesuturi. În amiloidozele AL aspirația de grăsime subcutanată permite un diagnostic cert în 90–95% din cazuri, dar numai în 65% din cazurile de amiloidoză AA. Biopsiile de mucoasă sau submucoasă rectală, de țesut gingival sau de măduvă osoasă dau rezultate mai slabe. Biopsiile de ficat, rinichi, perete de tunel carpian sau alte organe țintă dau rezultate pozitive între 90–95% din cazuri în toate formele de amiloidoză, dar unele prezintă riscul de hemoragie semnificativă și/sau sunt mai greu de practicat.

Tratamentul amiloidozei cardiace este nespecific. Insuficiența cardiacă se tratează după prescripții clasice, dar devine rapid refractară. Depunerile de amiloid sunt ireversibile, dar progresia lor ar putea fi eventual încetinită sau oprită dacă boala de bază este curabilă, ceea ce se întâmplă rar. Miocardul cu amiloid este foarte sensibil la efectul aritmogen al digitalei, care pare că se

leagă preferențial de fibrele de amiloid din jurul miocitelor. Datorită hipovolemiei, diureticele potente pot accentua hipotensiunea ortostatică. Nifedipina, care de asemenea se fixează selectiv pe fibrele de amiloid, produce depresie marcată a contractilității și este în principiu contraindicată.

HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza este o tezaurismoză datorată depozitării excesive de fier intracelular în parenchime (ficat, pancreas, inimă, gonade, măduva hematogenă), cu afectare funcțională și organică consecutivă. Depozitele de fier din organism ajung la 10–40 g (față de 1–2 g normal), ceea ce de regulă necesită peste 10–20 ani de evoluție.

Etiopatogenie. Se cunosc mai multe forme de hemocromatoză: 1) *idiopatică* sau *eredofamilială,* ca urmare a unei absorbții intestinale de fier crescute, de cauză necunoscută; 2) *secundară,* fie prin hematopoeză ineficientă în defecte de sinteză a hemoglobinei, fie prin aport excesiv de fier prin administrare de transfuzii repetate sau fier (par enteral) pentru sindroame anemice cronice. În hemocromatoza secundară absorbția intestinală de fier este normală, dar este crescută în caz de hematopoieză ineficientă.

Depunerea excesivă de fier în miocard produce o CM mixtă, restrictivă și dilatativă, cu disfuncție diastolică și sistolică. Tabloul morfologic și clinic cel mai complet se întâlnește în hemocromatoza idiopatică, deși afectarea miocardică se regăsește și în alte tipuri de hemocromatoză.

Hematocromatoza idiopatică este o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal–recesivă. Gena pentru hemocromatoză este situată în brațul scurt al cromozomului 6. Aproximativ 70% din bolnavi au alela HLA A_3 (față de 25–30% din populația generală) din care 1/3 sunt homozigoți pentru aceasta (A_3/A_3), restul fiind heterozigoți (A_3/A_x); numai o parte din homozigoți dezvoltă boala clinic.

Hemocromatoza idiopatică este de aproape 10 ori mai frecventă la bărbați și boala are o incidență maximă în decadele 5–6 de viață.

Morfopatologie. *Macroscopic,* inima cu hemocromatoză este ușor dilatată și cu pereții ventriculari îngroșați. Depozitele de fier sunt adesea vizibile, peretele ventricular căpătând o culoare brună-cărămizie.

Microscopic, fierul este localizat predominant în miocite, din care unele sunt distruse și înlocuite cu fibroză reactivă. Fibroza este relativ modestă și disfuncția miocardică este legată mai mult de cantitatea de fier intracelular, decât de numărul celulelor distruse și înlocuite cu fibroză.

Depozite de fier intracelular și eventual fibroza reactivă se găsesc și în ficat, pancreas, gonade, tegumente.

Tabloul clinic al hemocromatozei cardiace este relativ nespecific. *Manifestările clinice sunt de tipul unei CM dilatative sau restrictive,* în raport cu predominența dilatației sau a hipertrofiei.

Pacienții au de obicei cardiomegalie, galop, eventual sufluri de insuficiență atrioventriculară și semne de insuficiență cardiacă stângă sau biventriculară; uneori insuficiența cardiacă dreaptă este dominantă. Bolnavii sunt în ritm sinuzal, adesea în FA cronică, sau pot avea și alte aritmii ventriculare sau supraventriculare, de obicei greu de controlat cu tratament farmacologic uzual.

La bolnavii mai tineri, insuficienţa cardiacă poate să aibă un debut aparent acut, cu deteriorare hemodinamică rapidă şi progresivă, adesea precipitată de instalarea FA. Dacă nu sunt remarcate determinările clinice extracardiace ale hematocromatozei, sau acestea lipsesc, cardiomiopatia apare ca primitivă.

CM din hemocromatoză se însoţeşte frecvent de *manifestări clinice extracardiace* ale bolii: pigmentaţia pielii (melanină şi hemosiderină); diabet zaharat (diabet bronzat); hepatosplenomegalie; hipogonadism la bărbaţi (impotenţă, sterilitate, pierderea libidoului, atrofie testiculară); artropatii (dureri şi modificări radiologice).

Diagnosticul de CM hemocromatozică se bazează pe: 1) existenţa unor elemente clinice şi paraclinice de cardiomiopatie dilatativă, restrictivă sau mixtă; 2) elemente clinice şi paraclinice de afectare specifică a unor organe „ţintă": piele, ficat, pancreas, măduvă hematogenă, gonade etc.; 3) date biologice sau citochimice, care să ateste depozite excesive de fier.

Explorarea radiologică, electrocardiografică, ecocardiografică sau hemodinamică, atestă existenţa unei CM şi eventual gradul şi tipul disfuncţiei miocardice, fără ca datele obţinute să fie specifice pentru CM hemocromatozică. Numai BEM poate furniza elemente diagnostice de mare posibilitate, dar locul preferenţial al depunerilor de fier este în straturile subepicardice, limitând sensibilitatea metodei.

Confirmarea diagnosticului de hemocromatoză se bazează pe: creşterea sideremiei, în general între 180–300 mcg/dl (N = 50–150 mcg/dl); creşterea valorilor feritinei serice, între 900–6 000 ng/ml (N = sub 100 ng/ml); creşterea marcată a saturării transferinei (peste 80%, N = 22–46%). Biopsia hepatică este diagnostică în toate cazurile, arătând creşterea fierului hepatic (peste 600 mcg/100 g ţesut uscat), depunere abundentă de fier în hepatocite şi scleroză hepatică asociată. Fierul depozitat ca hemosiderină se găseşte în abundenţă în punctatul medular.

Tratamentul CM din hemocromatoză cuprinde *măsuri generale* ca pentru orice CM (tratamentul insuficienţei cardiace şi aritmiilor) şi *măsuri specifice,* destinate a reduce depozitele de fier din organism, inclusiv din inimă.

Eliminarea fierului se face aproape numai prin flebopuncţie în hematocromatoza idiopatică. Prin prelevarea unei unităţi de sânge (aproximativ 500 ml) se extrag 200–250 mg fier, astfel încât, dacă este posibil, flebopuncţiile trebuie repetate la 1–2 săptămâni, cel puţin pentru primul an. Eficienţa flebopuncţiilor trebuie apreciată prin normalizarea saturaţiei transferinei şi a concentraţiei feritinei serice. După normalizarea depozitelor de fier, pentru a preveni reacumularea lor, flebopuncţiile se spaţiază la 2–3 luni. Asocierea de desferioxamină B, deşi accelerează eliminarea fierului, nu este aproape niciodată necesară. Sub tratament supravieţuirea este de 66% la 5 ani şi de 32% la 10 ani, faţă de respectiv 18% şi 6% la cei netrataţi.

Membrii familiei fiecărui bolnav cu hemocromatoză idiopatică trebuie cercetaţi pentru descoperirea hemozigoţilor asimptomatici, manifestările clinice putând fi prevenite prin flebopuncţii periodice.

În hemocromatozele secundare, şi în special în thalassemia major (anemia Cooley), boala asociază atât anemie cât şi acumulare excesivă de fier (în principal prin transfuzii). În aceste condiţii eliminarea excesului de fier nu se poate face prin sângerări din cauza severităţii anemiei. De regulă, se folosesc chelatori de fier, desferioxamină B, care leagă 9,3 mg fier trivalent la 100 mg

substanță. La adulți, administrarea i.m. a 1,5 g desferioxamină și oxid ascorbic, poate elimina până la 40 mg/zi, permițând obținerea unei balanțe negative, dacă administrarea se face de 5 ori pe săptămână. Pentru corectarea anemiei se pot face transfuzii de sânge, având însă grijă să se păstreze o balanță negativă a fierului.

CAPITOLUL XI

BOLILE PERICARDULUI

Prof. dr. COSTIN CARP

ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA PERICARDULUI

Pericardul este format din două membrane: una externă fibroasă – pericardul parietal şi alta, pericardul visceral la suprafaţa inimii. Cele două membrane delimitează cavitatea pericardică ce înconjoară inima. Pericardul parietal este constituit dintr-un strat fibros şi un strat seros cu celule cuboidale spre cavitatea pericardică. Stratul intern al pericardului parietal se reflectă şi se continuă cu pericardul visceral constituit dintr-un singur strat de celule mezoteliale ce au

spre cavitate microvili și cili cu rol de secreție de lichid, de absorbție a lichidului în exces și de asigurare a mișcării inimii fără rezistență.

Cantitatea de lichid pericardic la omul normal este sub 50 ml și are o compoziție în electroliți ca în sânge, dar cu o reducere a proteinelor. Drenajul limfatic al pericardului are loc spre canalul toracic și ductul limfatic drept. Pericardul este irigat prin ramuri din aortă, arterele musculofrenice și mamara internă. Inervația se realizează prin nervii vagi, frenic și laringeal recurent stâng.

Funcțiile pericardului sunt: a) fixarea și limitarea mișcărilor excesive ale inimii; b) reducerea fricțiunii inimii față de structurile vecine; c) limitarea dilatației acute a inimii; d) participă la distribuirea și egalizarea forțelor hidrostatice și la cuplarea presiunilor diastolice a celor doi ventriculi; e) barieră la infecțiile și procesele neoplazice din jur.

Efectele pericardului asupra hemodinamicii cardiace. Presiunea intrapericardică normală variază în timpul respirației între –5 și +5 cm H_2O și este relativ egală cu presiunea intrapleurală. Presiunea cea mai scăzută este în timpul sistolei ventriculare. Curba presiune-volum în cavitatea pericardică este turtită. La o creștere rapidă a volumului la 150–200 ml se produce o creștere rapidă a presiunii și o curbă presiune-volum ce devine aproape verticală și care explică hemodinamica din tamponada cardiacă.

Presiunea intrapericardică 0 sau negativă induce o presiune de distensie transmurală celor doi ventriculi, cu efect asupra mecanismului Frank-Starling, cu reglarea bătaie cu bătaie a volumului sistolic. Presiunea de destindere este diferența între presiunea intracavitară ventriculară și presiunea intrapericardică. De exemplu, la o presiune diastolică a VD de 5 mmHg și la o presiune intrapericardică de 3 mmHg, presiunea de distensie transmurală va fi de 8 mmHg. Pericardul influențează deci umplerea diastolică a celor doi ventriculi.

Pericardul influențează în același timp și întoarcerea venoasă. În timpul sistolei se produce o accentuare a întoarcerii venoase cu o undă *X* mai negativă și o presiune mai scăzută intrapericardică. Atunci când volumul și presiunea cresc în cavitatea pericardică și la nivelul cavităților ventriculare, presiunile de distensie transmurale se reduc spre O și umplerea diastolică se reduce.

Pericardul are o distensibilitate limitată și prin aceasta reduce dilatarea acută a inimii și într-o anumită măsură influențează relațiile dintre volumul și presiunea la nivelul cavităților ventriculare. Creșterea presiunii intrapericardice accentuează presiunea diastolică mai mult la ventriculul drept (VD) în comparație cu cel stâng.

Influența pericardului crește la creșterea volumului ventricular și scade la scăderea acestuia și la administrarea de agenți vasodilatatori.

Funcția inimii este unitară printr-o interdependență sistolică și diastolică a celor doi ventriculi. La aceasta contribuie benzi musculare comune, septul interventricular și activitatea electrică simultană. Distensia unui ventricul prin creșterea volumului sau constricție influențează funcția diastolică a celuilalt ventricul.

Pericardul contribuie la cuplarea funcției diastolice a celor doi ventriculi, în primul rând prin acțiunea asupra VD care are perete mai subțire.

Pericardul nu influențează practic funcția sistolică, dar în condiții patologice de lărgire acută a inimii, efectul de constrângere se manifestă în special la nivelul VD.

Influența pericardului asupra hemodinamicii cardiace este deosebit de marcată în tamponada cardiacă și pericardita constrictivă, dar și în insuficiența cardiacă, *infarctul ventriculului drept* și *insuficiența mitrală acută*.

FORME CLINICE DE BOLI ALE PERICARDULUI

Formele clinice pe care le pot îmbrăca bolile pericardului sunt multiple (tabelul I). Ele vor fi prezentate sub aspectele lor principale.

TABELUL I

Forme clinice de boli ale pericardului

A. Pericardite acute
  1. Fibrinoase
  2. Lichidiene
  3. Pericardite recidivante
  4. Tamponada pericardică
  5. Forme etiologice de pericardită acută
B. Pericardite cronice
  1. Revărsat pericardic cronic
  2. Revărsat pericardic cu constricție (epicardită)
  3. Pericardită calcară fără constricție
  4. Pericardită constrictivă
C. Alte boli ale pericardului

PERICARDITA ACUTĂ

Definiție. Pericardita acută (PA) este un sindrom produs de inflamația pericardului prin variate cauze, caracterizat prin dureri toracice, frecătură pericardică, frecvent revărsat pericardic și modificări electrocardiografice în serie caracteristice.

Incidența nu este exact cunoscută deoarece multe cazuri nu sunt diagnosticate, în primul rând formele ușoare. La necropsii în spitale se constată leziuni de pericardită acută la aproximativ 2–6% din decedați.

ETIOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Etiologia cuprinde un mare număr de cauze ce variază în funcție de vârstă, sex și zona geografică. Un exemplu este tuberculoza care este un factor important în multe țări și la noi. În tabelul II sunt sintetizate cauzele mai frecvente ale pericarditei acute.

Cele mai frecvente cauze sunt forma idiopatică virală, tuberculoza, infecțiile bacteriene, neoplaziile și uremia.

În ultimii ani au avut loc importante schimbări în domeniul pericarditelor: o recunoaștere și un diagnostic mai exact prin aplicarea ecocardiografiei, o durată mai prelungită a vieții la anumite forme și introducerea de noi metode terapeutice, în special în infecții și neoplazii.

A apărut în ultimul deceniu şi o nouă etiologie, SIDA, la care în timpul bolii constituite se poate găsi un revărsat pericardic la 15–20% din cazuri. Revărsatul pericardic poate avea în SIDA însă etiologii diferite: infecţii *Mycobacterium tuberculosis*, herpes tip 2, citomegalovirus, *Criptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, limfom, sarcom Kaposi etc.

Revărsatul pericardic rezultat al transsudării şi exsudării la nivelul pericardului visceral, ca urmare a injuriei prin diverşi factori etiologici poate duce la creşterea presiunii intrapericardice şi secundar la tulburări hemodinamice şi clinice. Creşterea presiunii intrapericardice depinde de cantitatea revărsatului, de ritmul acumulării, de caracteristicile revărsatului şi de prezenţa unei fibroze extinse şi a unor tumori. Astfel, se poate găsi o presiune crescută la o cantitate de lichid de 250–300 ml, dacă acumularea a fost rapidă şi absenţa acesteia la cantităţi de 1–2 l cu acumulare lentă.

TABELUL II

Etiologia pericarditei acute
(modificat după Braunwald)

1. P.A. idiopatică
2. Virală: Coxsackie A, B; Echovirus; Adenovirus; parotidită, mononucleoză, varicelă, hepatită B, SIDA
3. Tuberculoza.
4. Infecţii bacteriene acute: stafilococ, pneumococ, streptococ, *Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae*, tularemia, *legionella* etc.
5. Fungi: *histoplasmosis, coccidioidomicosis*, candida, *blastomicosis, actinomicosis*.
6. Alte infecţii: toxoplasmoză, amebiază, echinococoză, boala Lyme.
7. Neoplasme: pulmon, sân, b. Hodgkin, limfom, leucemie.
8. Infarct miocardic acut, sindrom postinfarct Dressler.
9. Uremie (cu şi fără hemodializă)
10. Boli autoimune: reumatism articular acut, LES, PCE, sclerodermie sistemică, granulomatoză Wegener, poliarterită nodoasă, boli ţesut conjunctiv mixte.
11. Alte boli inflamatorii cronice: sarcoidoză, amiloidoză, boli inflamatorii ale intestinului, boala Whipple, arterita temporală, boala Behçet.
12. Radiaţii.
13. Medicamente: hidralazină, procainamidă, difenilhidantoină, isoniazidă, fenilbutazonă, doxorubicin, metisergide.
14. Traumatism toracic (hemopericard), intervenţii cardiace şi toracice, cateter electrod ce a perforat cordul, cateterism cu perforare de perete, ruptură esofag.
15. Sindrom postpericardotomie.
16. Disecţie aortică cu deschidere în pericard.
17. Ruptură anevrism ventricular în pericard.
18. Mixedem.
19. Chilopericard.

Morfopatologia pericarditelor este caracterizată prin inflamaţie acută, depozite de fibrină, vascularizaţie crescută a membranelor pericardului, revărsat pericardic, aderenţe şi ulterior, la o parte, ţesut fibros cu constricţie şi calcificare. Modificările morfologice sunt însă variate şi în raport cu tipul etiologic al pericarditei.

TABLOU CLINIC

Istoricul afecțiunii poate începe cu un episod cu febră și mialgii. Elementul cel mai caracteristic este durerea, variabilă ca intensitate, localizată în zona precordială, cu extindere uneori spre gât sau epigastru, cu un caracter ascuțit, accentuată la mișcări, în inspir profund, la tuse și uneori la deglutiție. Severitatea durerii este în raport cu etiologia pericarditei și a procesului inflamator local. Durata durerii este variabilă, poate fi de ore și zile. Se ușurează în poziție de aplecare înainte și nu are relație cu efortul. Caracteristicile durerii din pericardită sunt diferite de ale durerii din infarctul miocardic acut sau angina instabilă, însă pentru certitudine este necesar a se realiza corelații cu modificările electrocardiografice și valorile enzimatice (TGO, LDH, CK). Într-o proporție și cu o durată variabilă se asociază și alte simptome: febră, dispnee, tuse, sughiț, disfonie, disfagie, grețuri, dureri și distensie abdominală. Afecțiunile cauzale, tuberculoza, cancerul, bolile de sistem adaugă la tabloul clinic simptomele specifice acestora.

Examenul fizic în PA relevă numeroase date ce asigură diagnosticul. Se remarcă uneori poziția aplecat înainte – prin care durerea și dispneea sunt reduse, o respirație superficială pentru ușurarea durerii, temperatura deseori crescută, ritmul inimii accelerat, tensiunea arterială scăzută și pulsul slab alternant, la cei cu presiune intrapericardică crescută. Matitatea cardiacă poate fi normală sau crescută, în funcție de cantitatea revărsatului, uneori cu matitate posterioară la unghiul scapulei stângi și cu lărgirea unghiului cardiohepatic la percuție.

Șocul apexian poate fi slab sau absent, uneori se percepe înăuntrul matității la 1–2 cm.

La auscultația pulmonilor se percepe la baza stângă posterior, la revărsate pericardice mari, un suflu pleuretic sugerând în mod fals pleurezia sau un suflu tubar (semnul Ewart) în aceeași zonă, fenomene produse de compresia lobului inferior stâng.

Zgomotele cardiace sunt reduse la auscultație. Frecătura pericardică este caracteristică pericarditei și poate avea trei componente: presistolică, sistolică și protodiastolică. Cel mai frecvent se aude componenta sistolică și în aceste cazuri frecătura se poate confunda cu un suflu sistolic de insuficiență mitrală sau insuficiență tricuspidiană. Când se percepe numai componenta diastolică trebuie să se excludă galopul diastolic și un suflu diastolic aspru, iar când se percep ambele componente sistolică și diastolică, trebuie evitată confuzia cu un suflu sistolic-diastolic determinat de o leziune aortică.

Frecătura are un timbru aspru, asemănat cu pașii pe zăpadă înghețată sau cu zgomotul la frecarea, îndoirea unei piei uscate, rigide. Localizarea este mai des în spațiile 3–4 parasternal stâng, dar se poate auzi și în alte zone precordiale. Se percepe mai bine în inspir, în poziție aplecat înainte și culcat pe stânga.

Durata unei frecături poate fi de ore și zile. Acumularea de lichid în mare cantitate poate duce la dispariția frecăturii, iar retragerea la reapariția acesteia.

La examenul clinic se pot constata extrasistole și, mai rar, fibrilație atrială.

EXPLORĂRI

Examenul electrocardiografic este deosebit de important pentru diagnosticul, severitatea şi evoluţia pericarditei acute. Se constată modificări ECG la 50–90% din cazuri, în funcţie şi de stadiul şi frecvenţa înregistrărilor. În tabelul III sunt notate principalele modificări ECG din PA, care sunt consecinţa unei miocardite superficiale generalizate, a lichidului acumulat şi a mişcărilor de răsucire a inimii în sacul pericardic.

TABELUL III

Modificările electrocardiografice în PA

1. Supradenivelare concordantă a segmentului ST în toate sau majoritatea derivaţiilor, cu excepţia derivaţiilor aVR şi V_1.
2. Absenţa subdenivelării segmentului ST, cu excepţia aVR şi uneori V_1.
3. Undele T devin negative după ce supradenivelarea segmentului ST revine la linia de bază în aceleaşi derivaţii.
4. Voltajul complexului QRS se reduce mult în raport cu cantitatea revărsatului.
5. Uneori se observă subdenivelarea segmentului P–R.
6. Alternanţa electrică este ocazională, dar e comună în tamponada cardiacă.
7. Ritm sinuzal tahicardic, uneori fibrilaţie atrială sau flutter atrial.

Modificările ECG au o stadializare în timpul evoluţiei pericarditei acute (fig. 1).

Au fost descrise patru stadii (Spodick) ale modificărilor ECG (tabelul IV) la 50% din cazurile de PA.

TABELUL IV

Stadializarea modificărilor ECG în PA

1. Supradenivelarea concordantă a segmentului ST fără subdenivelare reciprocă. Corespunde etapei iniţiale cu durere.
2. Revenirea segmentului ST la linia de bază cu ulterioară aplatizare a undelor T.
3. Unde T negative, absentă unda Q.
4. Revenirea undelor T la normal în săptămâni şi luni.

În tuberculoză, neoplasm şi uremie, undele T negative pot persista mult timp.

La majoritatea bolnavilor se menţine ritmul sinuzal şi, ocazional, apare fibrilaţie atrială sau flutter atrial.

La unii bolnavi, modificările ECG sunt atipice, particulare (40%) şi chiar absente (tabelul V). Evoluţia modificărilor ECG în cele 4 stadii poate permite diagnosticul, chiar în absenţa datelor clinice. Absenţa modificărilor ECG nu exclude, însă, prezenţa pericarditei.

Apariţia unui voltaj QRS redus şi a alternanţei electrice a complexului QRS, mai rar a segmentului ST şi a undei T, indică revărsat abundent şi sugerează apariţia tamponadei cardiace. Asocierea de bloc de ramură, blocuri A–V şi aritmii ventriculare atrage atenţia asupra unei miocardite asociate.

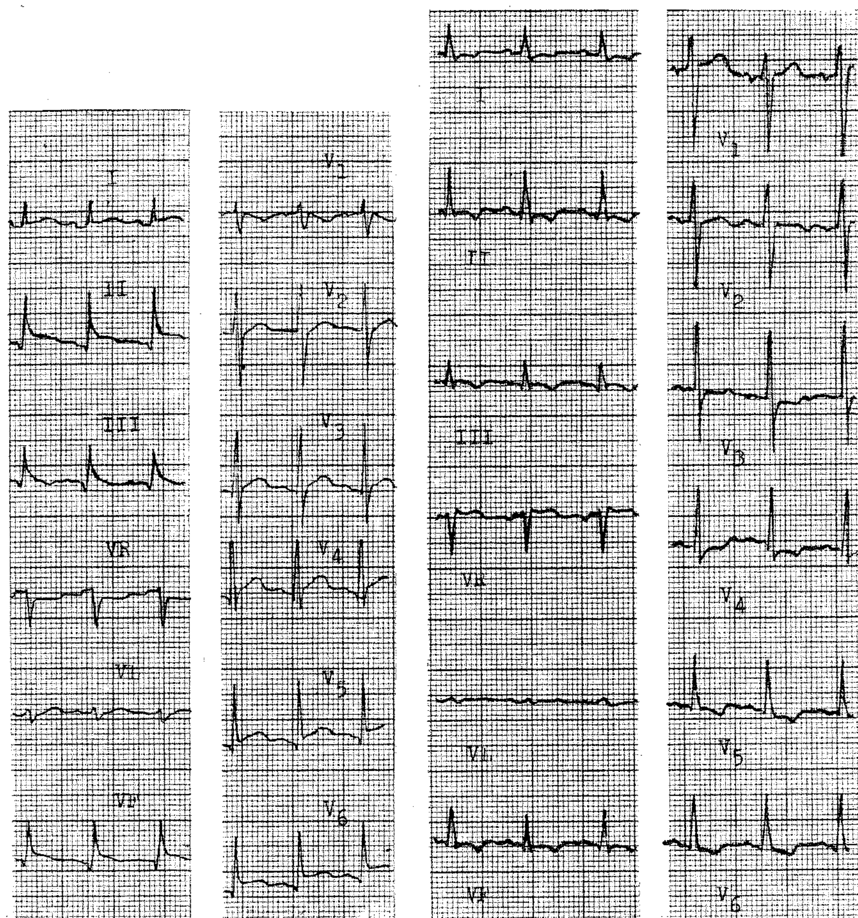


Fig. 1. – A. Modificările ECG în faza acută a pericarditei;
B. Modificările ECG la sfârşitul fazei acute.

TABELUL V

Evoluţia modificărilor ECG în pericardita acută
(modificat după Spodick)

Derivaţii	I II V_1	aVF	V_3-V_6	aVR, V_1 uneori V_2		
	J-ST	T	P-R	ST	T	P-R
Stadiu I	suprad.	+	ISO -	-	aplatizare	ISO +
II precoce	ISO*	+	ISO -	ISO	-	ISO +
II tardiv	ISO	-	ISO -	ISO	+	ISO +
III	ISO	-	ISO	ISO	+	ISO
IV	ISO	+	ISO	ISO	-	ISO

ISO* – isoelectric; + = pozitiv, supradenivelat; - = negativ

Supradenivelarea segmentului S–T, semn diagnostic important în pericardite, se poate întâlni şi în alte condiţii patologice sau clinice, la persoane sănătoase. În primul rând, aceste modificări apar în faza precoce a infarctului miocardic acut şi în angina Prinzmetal. În infarct, reducerea supradenivelării segmentului ST are loc simultan cu negativarea undei T, iar în angina Prinzmetal supradenivelarea dispare în câteva minute, odată cu durerea. Rareori supradenivelarea segmentului S–T cu lărgirea QRS şi aplatizarea undelor T are loc în hiperkaliemii.

Există şi o supradenivelare a segmentului ST cu unde T normale în „repolarizarea timpurie normală" sau hiperpolarizare, care nu are semnificaţie patologică. Aceasta apare uneori la tineri şi dispare obişnuit la efort.

Examenul ecocardiografic a devenit o metodă esenţială în diagnosticul PA şi a înlocuit alte metode – ca de exemplu: angiocardiografia cu substanţă de contrast şi cu radionuclizi, injectări de CO_2 sau cateterismul.

Examenul ECO-M poate identifica o cantitate de lichid în pericard de peste 20 ml la nivelul peretelui posterior. La o cantitate de peste 300 ml se identifică un spaţiu liber în jurul inimii, atât la peretele anterior de VD cât şi la cel posterior de VS (fig. 2).

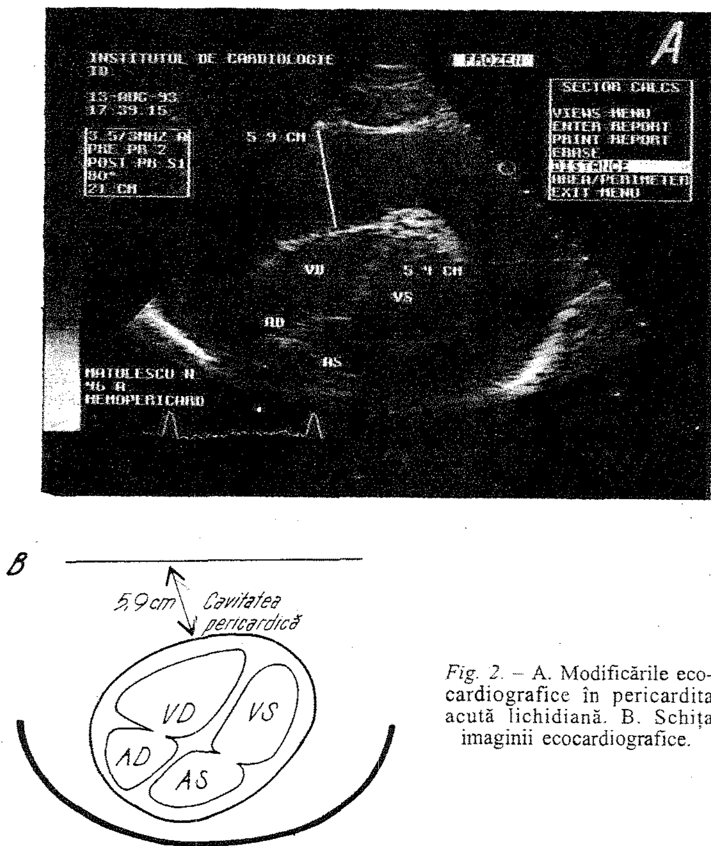


Fig. 2. – A. Modificările ecocardiografice în pericardita acută lichidiană. B. Schiţa imaginii ecocardiografice.

Examenul ECO-2D, bidimensional, este mai precis pentru diagnosticul și aprecierea cantității lichidului pericardic. Cu această metodă se identifică și apariția tamponadei cardiace, rotația inimii cu alternanța electrică și eventualele modificări ale pereților inimii, ca și leziunile valvulare.

Diagnosticul de pericardită cu revărsat poate fi uneori fals la examenul ECO-M în caz de pleurezie stângă, atriu stâng gigant și hernie hiatală.

O cantitate redusă de lichid pericardic se poate găsi în absența PA sau subacute, la persoane normale (8–15%), gravide (43%), insuficiență cardiacă, ciroză, infarct miocardic acut întins și în alte condiții.

Este posibilă și prezența unei pericardite fibrinoase cu frecătură, fără existența de lichid la examenul ECO-2D.

Examenul radiologic este curent utilizat. La o cantitate de lichid sub 200 ml cordul este normal. Cordul este mărit simetric, în formă de carafă cu pediculul vascular îngust și hiluri normale, la acumulări de lichid în mare cantitate. Poate fi prezent un revărsat pleural stâng și mai rar bilateral în pericardita idiopatică și cea bacilară. La nivelul pulmonilor se pot observa modificări care să sugereze tuberculoza, cancerul sau colagenozele.

Este necesar repetarea examenului radiologic toracic pentru a se urmări evoluția și răspunsul la tratament al pericarditei (fig. 3). Examenul radioscopic indică o reducere a pulsațiilor în revărsatul pericardic abundent.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetonucleară sunt mai puțin sensibile în diagnostic, mai scumpe și mai laborioase în comparație cu ecocardiografia, de aceea sunt aplicate numai la cazuri cu diagnostic dificil, de exemplu la neoplasme și sindroame mediastinale.

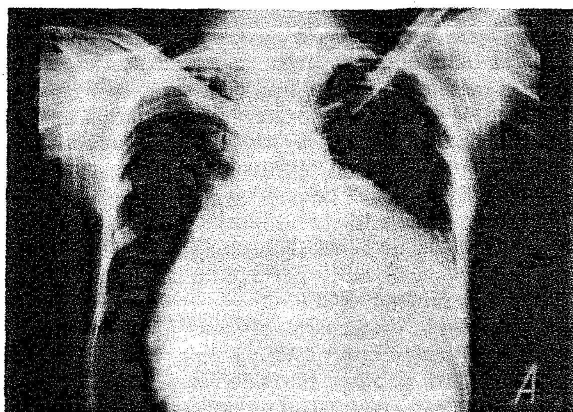
Datele examenelor de laborator curente, selectate în funcție de probabilitatea etiologică, sunt utilizate pentru diagnostic și pentru urmărirea rezultatelor tratamentului. Pot fi cercetate viteza de sedimentare a hematiilor, care este adesea crescută, ureea, creatinina, leucocitoza și enzimele cardiace (TGO, CK-MB), care sunt normale sau discret crescute. În funcție de datele clinice și de explorare pot fi indicate: hemoculturi, uroculturi, culturi din exsudatul faringian, intradermoreacția la tuberculină, test pentru HIV, ASLO, anticorpi antinucleari, celule lupice, teste serologice și culturi pentru virusuri, aglutinine la rece (micoplasma), anticorpi heterofili (mononucleoză), anticorpi imunofluorescenți (toxoplasmoză), TSH, T_4, T_3 (mixedem), teste serologice pentru fungi etc.

Cateterismul cardiac și cardioangiografia cu substanță de contrast au indicații numai la cazuri speciale.

Pericardiocenteza în PA are indicații de diagnostic și tratament; dintre acestea importante sunt:

1. Tamponada cardiacă și rapida scădere a tensiunii arteriale.
2. Suspiciunea de pericardită purulentă: febră, leucocitoză, frisoane, condiții ce predispun la acestea.
3. În scop diagnostic, în caz de revărsat crescut, febră continuă și la necunoașterea cauzei pericarditei după 2–3 săptămâni.

Tamponada cardiacă, situație de urgență, impune ca pericardiocenteza să se efectueze de un medic cu experiență, sub control ECG, și dacă este posibil ghidat de ECO-2D, cu urmărirea răspunsului clinic și hemodinamic după evacuare.



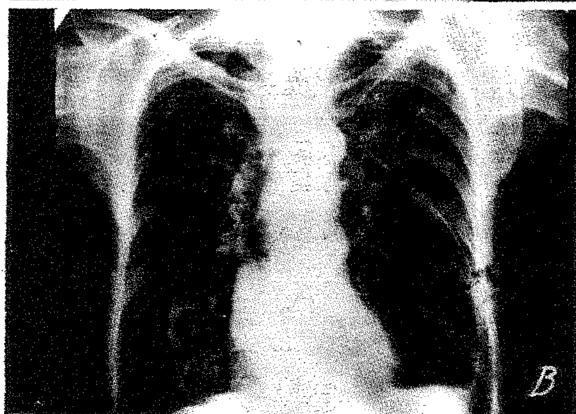




Fig. 3. – A. Radiografie toracică cu umbră cardiacă mărită în pericardita cu lichid abundent. B. Acelaşi caz la care s-a extras lichidul pericardic cu introducere de aer. C. Retragerea lichidului pericardic şi revenirea umbrei cardiace la normal.

Pericardiocenteza se va însoţi de biopsie pericardică, când durata bolii durează peste 3 săptămâni, mai ales dacă există suspiciune de neoplasm.

În cazul unei etiologii ce presupune refacerea lichidului şi a tamponadei şi pentru evitarea puncţiilor repetate, se va continua pericardiocenteza cu un drenaj prelungit.

Lichidul pericardic poate fi serocitrin, sanguinolent (TBC, tumori, tratament anticoagulant, postpericardectomie) sau purulent.

Biopsia şi examenul lichidului pentru proteine, celule sanguine şi celule tumorale pot contribui la diagnosticul etiologic.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de pericardită acută se bazează pe datele clinice (frecătură, durere, febră), pe modificările ECG, radiologice şi ecocardiografice. Adesea semnele clinice şi paraclinice sunt atipice şi incomplete.

Pentru fiecare caz în parte, este necesar să se stabilească nu numai diagnosticul pozitiv de PA, dar şi cel etiologic, esenţial pentru tratament.

Diagnosticul diferenţial este dificil la unele cazuri de PA. Se vor avea în vedere: infarctul miocardic, pleurezia – cu sau fără pneumonie, disecţia aortei, embolia pulmonară, cardiomiopatiile, pneumomediastinul, pneumotoraxul şi unele afecţiuni digestive (colecistita, pancreatita).

Excluderea infarctului miocardic se bazează pe absenţa anginei în istoric, prezenţa febrei anterior durerii, absenţa undelor Q şi enzimelor miocardice care sunt normale.

EVOLUŢIE

La un grup de pacienţi cu pericardite acute (idiopatică, virală, infarct miocardic, sindrom Dressler, postpericardotomie) *boala se autolimitează* şi dispare într-un interval de 2–5 săptămâni. Evoluţia pericarditei în infecţii, neoplasme, boli de colagen depinde de diagnostic, de tratamentul aplicat şi etiologie.

Recurenţa pericarditei acute are loc la 20–30% din cazuri într-un interval de luni şi ani de zile.

Evoluţia pericarditelor acute se poate însoţi de *complicaţii*: tamponadă cardiacă, revărsat pericardic cronic, revărsat asociat constricţiei şi constricţie pericardică.

TRATAMENT

Bolnavii cu suspiciune sau cu diagnosticul de PA vor fi spitalizaţi, pentru definirea bolii, a etiologiei şi pentru aplicarea terapiei nespecifice şi cauzale.

Repausul la pat este necesar atât cât persistă durerea şi febra. Durerea poate fi uşurată cu aspirină 500–650 mg la 4–6 ore, indometacin 25–50 mg de 3 ori pe zi, ibuprofen 400–600 mg la 6 ore. În caz de dureri foarte severe, se pot folosi meperidine 50–100 mg i.m. la aproximativ 6–8 ore şi rar morfină, 10–15 mg i.m.

În cazul persistenței durerilor foarte mari, neinfluențate de tratamentul anterior se poate administra prednison 60 mg/zi (eventual în 2 prize), cu scăderea a 10 mg la 4–5 zile. Durata totală a tratamentului nu se întinde peste 3 săptămâni. Acest tip de tratament se aplică în special la PA idiopatică sau virală.

La pericarditele cu alte etiologii tratamentul se va adapta cauzei.

Vor fi evitate anticoagulantele, iar la purtătorii de proteze se va schimba acenocumarolul (trombostopul) cu heparina, sub controlul timpului Howell.

Pericardiocenteza în scop terapeutic va fi efectuată la apariția semnelor de tamponadă cardiacă; dacă este necesar pericardiocenteza se poate repeta sau asocia cu drenaj prelungit.

Pericardiotomia are indicații individualizate, pentru diagnostic etiologic și la pacienții cu tamponadă și cu etiologii ce mențin revărsatul sau creează fenomene de constricție.

PERICARDITA RECIDIVANTĂ SAU RECURENTĂ

Această formă de pericardită se întâlnește la pacienții cu pericardită idiopatică, precum și în pericarditele postinfarct miocardic, postpericardotomie și după traumatisme toracice uneori cu hemopericard.

O statistică (Fowler) pe 39 de cazuri arată prezența pericarditei idiopatice la 31, postpericardotomie la 5, postinfarct miocardic la 2 și supradozaj de warfarină la 1.

Pericardita recidivantă poate fi cu sau fără revărsat pericardic, eventual asociat cu revărsat pleural și leziuni pulmonare.

Tamponada este rară, iar constricția este absentă.

Recăderile pot fi numeroase (4–6), cu tendință de rărire a lor într-o perioadă de 1–15 ani.

Tabloul clinic al episoadelor este asemănător: durere precordială, febră, frecătură pericardică, modificări ECG tipice la 50% din cazuri.

Repetarea pericarditei poate fi spontană sau la reducerea dozelor de agenți antiinflamatori.

În pericardita recidivantă se aplică același tratament ca la PA, cu unul din preparatele: aspirină, indometacin, ibuprofen și, la nevoie, prednison. Dozele de prednison se vor scădea treptat, iar o doză minimă de 7,5 mg/zi va fi menținută un timp mai îndelungat (10–14 zile). Tratamentul cu prednison va fi continuat cu aspirină sau indometacin câteva săptămâni.

În caz de lipsă de răspuns, se va administra colchicină 1mg/zi. Pericardiectomia poate fi indicată în cazurile refractare, cu beneficiu la 60–70% din cazuri.

TAMPONADA PERICARDICĂ

Tamponada pericardică sau cardiacă (Tc) constă în compresia inimii de către revărsatul pericardic care afectează umplerea diastolică a ventriculilor, generând tulburări clinice și hemodinamice severe prin reducerea debitului cardiac și creșterea presiunii venoase sistemice și pulmonare.

Etiologia TC este foarte variată şi include majoritatea etiologiilor PA. În tabelul VI sunt consemnate principalele cauze de TC, în raport cu incidența.

TABELUL VI

Cauze comune de tamponadă cardiacă

Neoplasme
Pericardită idiopatică
Tuberculoză
Uremie
Intervenții pe cord
Sindrom postpericardiotomie
Procedee de diagnostic cu perforarea cordului
Hemopericard traumatic
Pericardită purulentă
Anevrism aortic disecant
Radiații
Mixedem
Infarct miocardic acut tratat cu anticoagulante
Lupus eritematos sistemic

Factorii etiologici variază cu zonele geografice, uneori pot fi asociați şi, deseori, etiologia nu e cunoscută la instalarea TC.

FIZIOPATOLOGIE

Studii experimentale au arătat că introducerea de lichid în sacul pericardic, cu creşterea presiunii intrapericardice, produce creşterea presiunii în AD şi AS cu reducerea volumului sistolic şi a debitului cardiac, stare ce inițial este prevenită prin tahicardie şi creşterea rezistenței vasculare periferice. Ulterior, la accentuarea presiunii intrapericardice, debitul cardiac scade şi apare hipotensiunea arterială.

La persoane normale, presiunea intrapericardică este egală cu presiunea pleurală şi uşor mai redusă ca presiunea diastolică a celor doi ventriculi. Revărsatul pericardic produce creşterea presiunii intrapericardice, cu o creştere egală sau mai mare la nivelul AD (13–32 mmHg) şi a presiunii diastolice, inițial a VD şi ulterior a VS. Odată cu accentuarea presiunii intrapericardice are loc o egalizare a presiunilor diastolice a celor doi ventriculi cu a celei pericardice, cu scăderea volumului sistolic, a debitului cardiac şi scăderea tensiunii arteriale. Presiunea la nivelul AD creşte cu păstrarea undei X negative şi dispariția undei Y negative; de asemenea se reduce volumul telediastolic al VS.

În tamponada cardiacă, întoarcerea venoasă sistemică şi umplerea cardiacă sunt alterate.

În timpul ejecției ventriculare scade volumul intracardiac, presiunea intrapericardică şi la atriul drept scade cu creşterea întoarcerii venoase şi o undă X accentuată. La începutul diastolei presiunea intrapericardică la AD şi ventriculi rămâne crescută, cu o presiune transmurală abolită şi o reducere marcată a întoarcerii venoase posibilă doar printr-o secțiune diastolică ventriculară şi o abolire a undei Y venoase.

La o scădere moderată a volumului sistolic are loc o compensare printr-un mecanism adrenergic cu tahicardie sinuzală, rezistență vasculară periferică crescută, creșterea fracției de ejecție ce mențin debitul cardiac în limite apropiate normalului.

Compresia asupra inimii în TC inițial se exprimă printr-un colaps diastolic la ventriculul drept, cu o umplere întârziată și o moderată scădere a debitului cardiac, fără scăderea tensiunii arteriale. La creșterea compresiei, colapsul la nivelul atriului și ventriculului drept este protodiastolic, cu o umplere a acestora numai în timpul sistolei atriale, cu severă reducere a volumului ventricular, a debitului cardiac și hipotensiune.

Compresia externă în tamponadă nu este egală asupra cavităților inimii. Este mult mai marcată la AD, marcată asupra VD și variabilă la AS și VS. TC se accentuează în condiții de hipovolemie și afecțiuni anterioare ale VS; ea se reduce la o expansiune de volum și la hipertrofii ventriculare. Reducerea rapidă a TC în practică are loc prin pericardiocenteză.

În condițiile unei TC severe, compensarea nu mai este posibilă și *debitul cardiac* se reduce mult, cu hipoperfuzie sistemică, hipoperfuzie coronară cu ischemie subendocardică, reducerea excreției urinare de sodiu, inhibarea secreției factorului natriuretic atrial, bradicardie sinuzală prin mecanism vagal; fenomenele pot continua cu disociație electromecanică și deces.

În condițiile TC și ale hipotensiunii arteriale apar două manifestări importante, pulsul alternant și pulsul paradoxal (Kussmaul).

Pulsul alternant este rezultatul variației bătaie cu bătaie a debitului VD și al umplerii VS.

Pulsul paradoxal în TC apare în timpul inspirației ce transmite presiunea negativă la spațiul pericardic cu o scădere a presiunii transmurale a ventriculului stâng la 0 și sub 0, cu o reducere a gradientului între circulația venoasă pulmonară și cordul stâng și cu depozitare inspiratorie de sânge în pulmon; consecutiv se produce reducerea umplerii VS, debit sistolic scăzut, precum și o tensiune arterială sistolică scăzută.

În timpul inspirației, scăderea presiunii intrapericardice și la AD crește întoarcerea venoasă cu creșterea dimensiunii și volumului VD; de asemenea la modificarea presiunii sistolice a arterei pulmonare, se reduce presiunea și volumul diastolic al VS, precum și debitul său sistolic și, ca o consecință, pulsul dispare și tensiunea arterială sistolică scade cu peste 10 mmHg.

Pulsul paradoxal este prezent în aproape toate cazurile cu TC, cu excepția asocierii următoarelor situații: insuficiența ventriculului stâng (presiunea diastolică a VS mai mare ca presiunea intrapericardică), postintervenții pe cord, defect de sept interatrial, insuficiență aortică severă, hipertensiune pulmonară și hipertrofie ventriculară dreaptă.

Pulsul paradoxal poate fi observat și în afara TC, la bolnavi cu boală pulmonară obstructivă severă, în embolia pulmonară, infarct miocardic al VD, șoc circulator, ascită voluminoasă și la unele cazuri cu pericardită constrictivă.

Demonstrarea pulsului paradoxal are loc prin palparea pulsului și, mai sigur, cu ajutorul aparatului de măsurat tensiunea arterială. Se umflă manșeta până la apariția pulsului, apoi se scade presiunea lent până ce zgomotele apar în timpul expirației și se notează nivelul tensiunii. Se continuă scăderea presiunii până ce zgomotele se aud în tot timpul ciclului respirator și se notează nivelul tensiunii arteriale.

Diferența între cele două momente în TC este mai mare de 10 mmHg.

TABLOU CLINIC

TC se manifestă la o persoană cunoscută sau nu cu revărsat pericardic mare sau moderat, prin dispnee, tahicardie sinuzală, jugulare turgescente, puls paradoxal şi tensiune arterială normală sau scăzută.

Sunt descrise două forme clinice principale de TC: o formă cu instalare acută şi o alta cu instalare lentă, subacută.

TC acută apare în condiţiile acumulării rapide a revărsatului sau a unui hemopericard prin plăgi, disecţia aortei sau ruptura peretelui ventricular – în caz de IM acut sau a unui anevrism ventricular.

Tabloul clinic este caracterizat prin durere toracică, dispnee, agitaţie, confuzie, nelinişte, extremităţi reci şi umede, tahicardie, hipotensiune, jugulare turgescente, dispariţia şocului apexian, zgomote cardiace slabe, puls paradoxal, uneori puls alternant şi anurie. La aceşti bolnavi a fost descrisă triada Beck: hipotensiune arterială, turgescenţa jugularelor şi cord mic liniştit. Tabloul clinic se agravează rapid şi aspectul este acela de şoc. Diagnosticul trebuie realizat imediat pe datele clinice şi explorările esenţiale (ECG, Rx, ECO); este necesară aplicarea unor măsuri terapeutice urgente: pericardiocenteză sau intervenţie chirurgicală de decompresie şi corectarea cauzei TC, pentru a se evita decesul bolnavului.

TC subacută, instalată lent. La această formă, acumularea de lichid în pericard are loc mai lent. TC poate fi prezentă hemodinamic şi fără expresie clinică prin jugulare turgescente (presiune venoasă crescută), hipotensiune moderată, puls paradoxal şi modificări ecocardiografice de colaps diastolic al AD şi VD.

Cel mai adesea, TC se exprimă clinic prin *simptome aproape nespecifice*: dispnee, dureri toracice, palpitaţii, slăbiciune, anorexie, slăbire, disfagie, disfonie etc.

La examenul fizic se constată tahipnee, tahicardie sinuzală, hipotensiune arterială, dar şi tensiune arterială normală, jugulare destinse cu unda X accentuată şi unda Y redusă sau absentă, puls paradoxal (75%), frecătură pericardică (30%), zgomote cardiace asurzite, hepatomegalie, diureză normală sau oligurie şi extremităţi calde.

La aceşti bolnavi examenul clinic trebuie repetat la scurt interval, cu urmărirea stării hemodinamice, realizarea explorărilor esenţiale pentru diagnostic şi aplicarea măsurilor terapeutice la momentul optim.

Sunt descrise şi unele *forme particulare*:

a. **TC cu absenţa pulsului paradoxal** poate fi întâlnită în multiple condiţii patologice: boli cardiace preexistente, dializă în uremie, disfuncţie de VS, DSA, HVD, respiraţie cu presiune pozitivă postoperator, tamponada regională a AD, obstrucţia arterei pulmonare şi regurgitaţie aortică severă.

b. **TC cu presiune joasă**, în caz de hipovolemie (deshidratare), tuberculoză şi neoplasm. Cu toată tamponada, tensiunea arterială şi presiunea venoasă pot fi normale. TC se dezvoltă mai timpuriu şi pericardiocenteza cu scăderea presiunii intrapericardice poate ameliora hemodinamica anormală.

c. **Pneumopericardul** în tensiune, întâlnit în traumatisme toracice, rupturi de esofag, fistule bronho-pleurale, infecţii cu anaerobi, puncţii sternale etc. În zona cordului se constată timpanism, zgomotele sunt asurzite, uneori se ascultă

cracmente sau zgomote metalice (zgomotul „morii de apă"). Bolnavii au de asemenea bradicardie sinuzală, dureri toracice şi hipotensiune.

d. **TC regională**, mai frecvent pe cordul drept, dar şi pe cel stâng, poate apărea în tuberculoză şi după intervenţii pe cord. Diagnosticul poate fi dificil.

e. **TC în pericardita cu revărsat şi constricţie.** Această formă poate apărea la tuberculoză, hemodializă şi la intervenţii pe cord sau traumatisme.

EXPLORĂRI

Examenul radiologic nu aduce elemente importante şi decisive şi nu contribuie la diagnostic în mod deosebit. Dimensiunea umbrei cardiace poate fi normală sau mărită când revărsatul depăşeşte 250 ml. În caz de acumulare lentă a lichidului, aspectul radiologic este de cord în carafă.

Examenul electrocardiografic indică modificări ale segmentului ST, ale undei T şi ale voltajului QRS, în raport şi cu momentul apariţiei TC.

Semnul ECG cel mai important este alternanţa electrică a complexului QRS (cel mai adesea), a complexului QRS şi undei T sau a undei P. Alternanţa

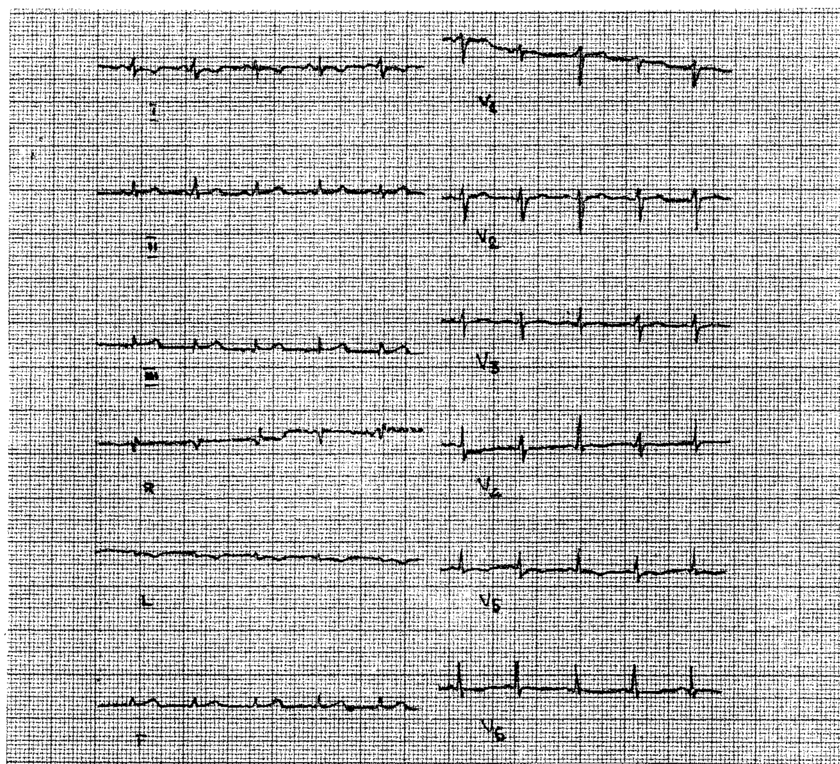


Fig. 4. – Examenul ECG în tamponada cardiacă. Se observă alternanţa electrică a complexelor QRS în derivaţiile V_1–V_4.

este 2:1 sau 3:1. Cauzele sunt o rotație pendulară a inimii în sacul pericardic și o alterare bătaie cu bătaie a umplerii ventriculare drepte și stângi (fig. 4).

Alternanța electrică nu este specifică TC, poate apărea și în pericardita constrictivă, pneumotorax în tensiune, disfuncție severă a VS și în infarctul miocardic acut.

Pericardiocenteza duce la dispariția alternanței electrice.

Sunt de asemenea prezente și alte semne ECG sugerând pericardita.

Examenul ecocardiografic este esențial în diagnosticul și tratamentul pacienților cu TC și este de dorit a fi realizat înaintea unei pericardiocenteze.

Principalele date *ECO-Doppler* în TC sunt notate în tabelul VII.

Examenul ecocardiografic demonstrează în primul rând prezența revărsatului pericardic și exclude alte afecțiuni cu tablouri clinice apropiate: constricția pericardică, infarctul de VD, disfuncția VS, tumori sau hematom extracardiac compresiv.

TABELUL VII

Datele Eco-Doppler în tamponada cardiacă
(modificat după Fowler)

1. Creșterea dimensiunii VD în inspirație cu scăderea dimensiunii VS în același timp.
2. Scăderea inspiratorie a deschiderii cuspei anterioare mitrale (curba DE) și a închiderii inițiale a cuspei anterioare (curba EF).
3. Compresia AD.
4. Compresie sau colaps diastolic precoce al VD.
5. Compresia AS.
6. Creșterea fluxului prin orificiul tricuspidian în inspirație, cu simultană scădere a fluxului prin orificiul mitral.
7. Pletoră în vena cavă inferioară. Insuficientă reducere, cu peste 50% a diametrului proximal, la inspirație profundă.
8. Compresia diastolică a VS.

Printre principalele modificări patologice notate la examenul ECO-Doppler în tabelul VII sunt de subliniat: compresia AD, a VD în diastolă și ulterior a AS și a VS în diastolă; creșterea fluxului prin orificiul tricuspidian și scăderea prin orificiul mitral în timpul inspirației; dilatația cavei inferioare cu absența colapsului inspirator (fig. 5).

Sunt o serie de factori ce trebuie luați în considerație la interpretarea modificărilor ecocardiografice.

Repetarea examenului ecocardiografic poate fi uneori necesar la cazuri neclare.

TC este mai bine definit prin datele clinice, dar datele ecocardiografice asigură un diagnostic mai precis: TC regională poate apărea după intervenții chirurgicale și poate fi recunoscută cel mai bine prin ECO-2D.

Angiografia de contrast poate fi utilă la diagnosticul compresiei sau ocluzia venei cave superioare.

Cateterismul cardiac este indicat numai în cazuri selectate, diagnosticul de TC realizându-se în cele mai multe cazuri, pe baza datelor clinice și

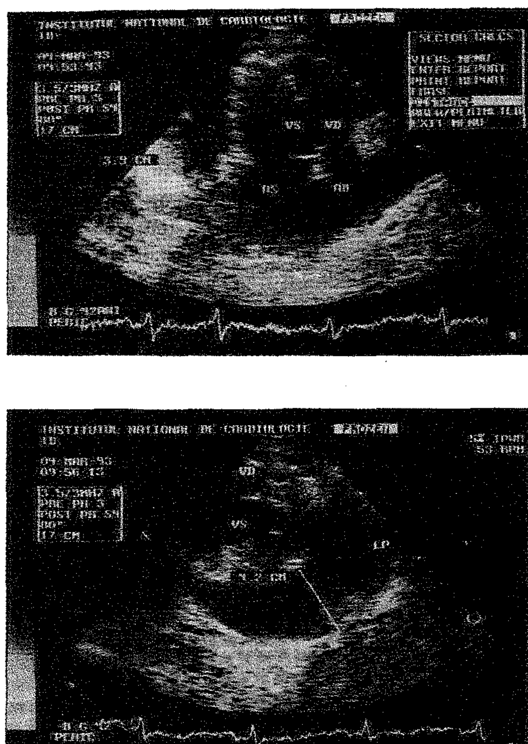


Fig. 5. – A. Examen ECO în tamponada cardiacă, compresie AD şi VD; B. Acelaşi aspect în alt plan.

examenului ecocardiografic. Dintre cazurile la care cateterismul este util sunt asocierea TC cu constricţia cardiacă, la suspiciunea cardiomiopatiei restrictive, la asocierea disfuncţiei VS şi la asocierea revărsat-constricţie.

Măsurarea simultană a presiunilor şi înregistrarea curbelor de presiune cu măsurarea presiunii intrapericardice prin pericardiocenteză, pot elucida cazurile complexe.

Modificările principale care confirmă TC sunt: puls paradoxal, unde venoase X prezente, Y absent, presiuni crescute în AD, presiune diastolică crescută în VD şi VS, presiune capilară pulmonară crescută, presiune sistolică VD şi la AP crescută, volum sistolic scăzut şi absenţa aspectului de dip-platou.

La explorarea cardioangiografică volumele telediastolice ale VD şi VS sunt scăzute, iar fracţia de ejecţie este scăzută şi mai rar crescută.

Pericardiocenteza în TC este folosită în scop terapeutic dar şi pentru diagnostic.

Extragerea unei cantităţi de 100–200 ml lichid urmată de scăderea presiunii intrapericardice, abolirea pulsului paradoxal, creşterea tensiunii arteriale, a

debitului cardiac şi a diurezei, confirmă diagnosticul de tamponadă. Menţinerea tabloului clinic şi hemodinamic după extragerea lichidului pericardic indică prezenţa unei constricţii pericardice sau asocierea unei alte afecţiuni: disfuncţia VS, cardiomiopatie restrictivă, compresie de venă cavă superioară, insuficienţă ventriculară dreaptă sau boală tricuspidiană.

Pericardiocenteza simultană cu cateterismul cardiac în TC. Acest mod de explorare combinată cu măsurarea presiunilor intrapericardice şi la nivelul cavităţilor inimii, înaintea şi după evacuarea lichidului pericardic, confirmă practic totdeauna existenţa TC.

Menţinerea presiunilor diastolice crescute în VD şi VS şi a undei Y proeminente indică asocierea TC cu constricţia pericardică.

În cazul scăderii presiunii în AD dar cu distensia venelor jugulare, este foarte probabilă obstrucţia sau compresia venei cave superioare, în special de cauză neoplazidă.

TRATAMENT

Tratamentul TC depinde de cauza manifestărilor clinice. Administrarea de fluide parenteral, sânge, plasmă, soluţie salină, poate combate într-o anumită măsură colapsul diastolic al VD.

În *cazurile cu urgenţă maximă,* administrarea de noradrenalină şi isoproterenol poate contribui la creşterea debitului cardiac. Vor fi evitaţi agenţii vasodilatatori.

La scăderea rapidă a tensiunii arteriale şi apariţia unei stări confuzionale, se va realiza imediat *pericardiocenteza* pentru a se restabili tesiunea arterială, debitul cardiac şi a se evita riscul fibrilaţiei ventriculare sau oprirea cardiacă.

Dacă este posibil, se va monitoriza hemodinamic şi electric pacientul, iar pericardiocenteza va fi ghidată prin ECO-2D.

În cazul unui tablou clinic mai uşor şi când diagnosticul etiologic este cunoscut, pericardiocenteza poate fi temporizată sau evitată prin administrare de prednison.

La TC cu diagnostic etiologic neclar se va realiza o pericardiotomie cu drenaj şi biopsie pericardică.

Pericardiocenteza urmată de drenaj prelungit este utilă la pacienţii cu TC de etiologie neoplazică sau tuberculoasă.

Când există riscul recurenţei TC, pacientul va fi urmărit într-o zonă de monitorizare. În cazul în care are loc recurenţa TC este necesară realizarea unei ferestre spre pleura stângă şi o rezecţie pericardică mai întinsă. Calea prin care se realizează pericardiotomia de obicei este cea subxifoidiană, cu anestezie locală ce permite evacuarea, drenajul printr-un tub de plastic, biopsie şi, la nevoie, o comunicare cu pleura stângă. Controlul cavităţii pericardice şi al inimii poate fi realizat printr-un fibroscop.

Pericardiectomia prin toracotomie stângă oferă avantajele unei rezecţii largi de pericard şi a unei decorticări în caz de constricţie; acest tip de intervenţie are însă o mortalitate crescută.

FORME ETIOLOGICE DE PERICARDITĂ ACUTĂ

PERICARDITA ACUTĂ IDIOPATICĂ ȘI VIRALĂ

Pericardita idiopatică este frecventă. Se consideră că în majoritatea cazurilor, etiologia este virală, dar numai la aproximativ 15–20% aceasta este demonstrată.

Etiologie. Au fost identificate următoarele virusuri: Coxsackie grup B, A9, echovirus tip 8, parotidita, influenza, mononucleoza, hepatita B, varicela, micoplasma, citomegalovirus, enterovirus, SIDA, rubeola, histoplasma, Coxiella Burnetti (febra Q) etc.

Formele anatomice produse de agenții etiologici semnalați sunt: pericardita acută (cea mai frecventă), miocardita și miopericardita. Unele cazuri evoluează cronic spre cardiomiopatie dilatativă și, mai rar, spre pericardită constrictivă.

La nivelul pericardului se constată infiltrate cu leucocite și limfocite, îngroșarea pericardului, depozite de fibrină, aderențe și revărsat seros sau fibrinos în cantitate variabilă. Revărsatul hemoragic este mai rar întâlnit.

Tablou clinic. Majoritatea bolnavilor au în istoricul imediat o boală respiratorie sau un sindrom pseudogripal cu febră și mialgii.

Durerea toracică este simptomul dominant și inițial la 90% din cazuri. Aceasta are o localizare sternală, precordială și iradiază rar. Durerea se accentuează cu respirația și cu mișcările și se ușurează în poziție ridicată și aplecat înainte. O stare febrilă este obișnuit prezentă.

Examenul fizic. Cel mai important semn este frecătura pericardică cu caracter aspru în zona sternală, parasternală și spre apex. Ea se percepe mai bine în poziție culcată și în inspirație. Frecătura poate avea trei componente: presistolică, sistolică și protodiastolică; adesea se aude numai componenta sistolică sau numai componentele sistolică și protodiastolică. În PA virală frecătura pericardică are o durată limitată, de obicei câteva zile.

La unii bolnavi se notează tahicardie sinuzală, semne de catar al căilor respiratorii superioare, adenopatii laterocervicale și, la aproximativ 10%, semnele tamponadei cardiace. Prezența unor aritmii de altfel rară, sugerează existența unei miopericardite sau miocardite asociată.

Explorări. *Examenele ECG* în serie indică, la o parte din cazuri, evoluția în cele 4 stadii descrise anterior sau modificări atipice ale segmentului ST și a undelor T. Diferențierea de infarctul miocardic acut și de angina Prinzmetal este deosebit de importantă.

Radiografia toracică poate indica o mărire a cordului, expresie a unui revărsat pericardic important (50%), revărsate pleurale, mai frecvent pe stânga și infiltrate pulmonare.

Examenul ecocardiografic este esențial și evidențiază prezența revărsatului pericardic și semnele unei eventuale tamponade cardiace.

Dintre *examenele de laborator* se remarcă creșterea moderată a VSH, leucocitoză și uneori o creștere ușoară a enzimelor miocardice, indicând o miocardită asociată. Studiul anticorpilor neutralizanți virali Coxsackie B, A, echovirus, influenza, inițial și la 3 săptămâni, poate confirma diagnosticul unui tip de infecții virale prin creșterea titrului de 3–4 ori. Izolarea virusurilor în sânge, lichid pericardic și scaun este rar realizabilă.

Dintre virusuri, Coxsackie B este cel mai frecvent evidențiat (40–90%). Utilizarea tehnicii RIA (*Reverse immunoassays*) a anticorpilor pentru enterovirus este mai exactă. Nivele crescute de IgM și IgA sunt notate în caz de persistența enterovirusurilor și în pericarditele recidivante.

În ultimul timp, se insistă pentru descoperirea infecțiilor cu micoplasmă și SIDA, în caz de PA fără etiologie demonstrată.

Evoluția PA virale este obișnuit regresivă în 1–3 săptămâni, și mai rar prelungită 3–6 săptămâni. Recurențe ale pericarditei se observă la 15–30% din cazuri, la intervale variate, ce se pot extinde până la 15 ani. Recurența se poate explica prin: mecanism imunologic la injuria virală, infecție virală recurentă, infecție virală cronică cu recurență.

Complicațiile întâlnite în PA virală sunt variate: pericardita recurentă; miocardita asociată; tamponada cardiacă; rar pericardita constrictivă; aritmii, tulburări de conducere și insuficiență cardiacă prin miocardită; evoluție spre cardiomiopatie dilatativă – cu sau fără interval liber.

Diagnosticul diferențial este necesar cu pericardita de alte etiologii, cu infarctul miocardic acut și disecția aortei.

Tratamentul PA virale este în special simptomatic (antiinflamatoare nonsteroidiene).

PERICARDITA TUBERCULOASĂ

Frecvența pericarditei tuberculoase este în scădere în Europa de Vest și SUA (1–8%) cu observarea de noi aspecte, care privesc în special, asocierea cu SIDA și apariția rezistenței la tratamentul antituberculos. În țara noastră incidența pericarditei tuberculoase este încă relativ mare.

Infecția pericardului se produce pe cale limfatică, hematogenă sau prin contiguitate, având cel mai adesea originea în ganglionii limfatici peritraheali și peribronșici.

Anatomopatologic, se constată la nivelul sacului pericardic depozite de fibrină, revărsat pericardic cu proteine în cantitate peste 2,5 g%, limfocite, leucocite, monocite, celule plasmatice și cristale de colesterol.

Cantitatea de lichid din cavitatea pericardică este variabilă și în raport de amploarea leziunilor și timpul de acumulare; dacă aceasta este mare, se poate instala clinic și hemodinamic TC. În evoluție, pericardul parietal și visceral se poate îngroșa, conducând la constituirea unor forme speciale de revărsat-constricție sau de pericardită constrictivă.

Tablou clinic. *Debutul* obișnuit este lent, manifestat prin stare febrilă, dispnee, tuse, oboseală, durere moderată la nivelul toracic anterior și transpirații.

Examenul fizic evidențiază, relativ frecvent, matitate cardiacă crescută, frecătură pericardică, zgomotele cardiace asurzite, tahicardie sinuzală, puls paradoxal, jugulare turgescente, hepatomegalie, ascită și edeme. Tabloul clinic poate prezenta însă variații în funcție de momentul detectării pericarditei față de debutul real al afecțiunii.

Explorări. *Examenul radiologic* poate obiectiva, la unele cazuri, umbră cardiacă crescută, revărsate pleurale și, mai rar, leziuni pulmonare tuberculoase vechi.

Examenul ECG evidențiază inițial supradenivelare concordantă a segmentului S–T, ulterior cu unde T negative ce pot persista lungi perioade de timp. Complexele QRS sunt reduse în caz de revărsat pericardic important și poate apărea alternanța electrică la constituirea tamponadei.

Diagnosticul de pericardită tuberculoasă se face pe baza datelor de istoric de infecție pulmonară tuberculoasă, pe prezența de bacili Koch în lichidul pericardic, prin examen direct sau în culturi. Se pot găsi leziuni tuberculoase specifice în biopsiile pericardice, efectuate atunci când durata pericarditei depășește 3 săptămâni de evoluție. Evidențierea de bacili Koch este rar pozitivă în spută, suc gastric și în biopsiile hepatice sau medulare.

Intradermoreacția pozitivă la tuberculină are o valoare limitată pentru diagnostic la adulți; activitatea adenosindeaminasei peste 45 u/l poate fi utilă.

Anticorpi antimiolemali se pot evidenția în forma exsudativă, iar anticorpii antimiolemali și antimiosină în forma constrictivă în proporție de 75%.

Evoluția pericarditei tuberculoase se poate face spre resorbție totală, cu și fără tratament, spre constituirea unui revărsat cronic sau spre o formă specială de revărsat-constricție sau constricție pericardică cronică. Evoluția spre forma constrictivă este mai redusă la bolnavii tratați (sub 50%), în comparație cu o proporție mai mare la cei fără tratament.

Pericardiocenteza este indicată în scop diagnostic când durata afecțiunii depășește 3–4 săptămâni, la pacienții cu TC și când există suspiciunea de revărsat-constricție.

Tratamentul pericarditei tuberculoase trebuie început precoce, când diagnosticul etiologic este stabilit și la 4–5 săptămâni de la debut, pe probabilitatea diagnosticului. *Tratamentul medical* se efectuează cu trei medicamente tuberculostatice: rifampicină, hidrazidă, pirazinamidă în regim zilnic sau 3/7 sau 2/7 timp de 2–3 luni; tratamentul se continuă apoi în regim bisăptămânal, cu două tuberculostatice, timp total de 6 luni.

Pericardiocenteza este necesară în caz de TC, pericardiotomia cu drenaj la recurența TC la 4–6 săptămâni și pericardiectomia limitată sau largă în caz de revărsat-constricție cardiacă. Tratamentul cu corticosteroizi este util cazurilor cu stare critică, cu revărsat abundent și/sau recurent, sau când răspunsul la terapia antituberculoasă este slab.

PERICARDITA INFECȚIOASĂ SAU PURULENTĂ

Etiologie. În ultimii ani sunt notate schimbări importante în *incidența germenilor cauzali*, în morbiditate și severitatea acestei forme de pericardită.

Căile prin care germenii invadează spațiul pericardic și produc pericardită infecțioasă sunt consemnate în tabelul VIII.

TABELUL VIII

Căile infecției pericardice

1. Infecție de vecinătate de la plămâni.
2. Septicemie.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Traumatisme cu plăgi în zona toracelui.
5. Endocardită infecțioasă cu abces la inel, abcese în miocard.
6. Leziuni esofagiene, fistulă, scleroterapia varicelor etc.
7. Ruptură abces hepatic prin diafragm în pericard.

Agenții patogeni care pot cauza pericardită infecțioasă sunt extrem de variați (tabelul IX). În tabel nu sunt incluse virusurile care produc o PA specială.

Există o diferență în spectrul agenților cauzali care produc pericardite infecțioase la adulți față de copii; la adulți se întâlnesc mai ales pericardite induse de streptococ, stafilococ, proteus, *Pseudomonas, Klebsiella, Escherichia coli,* salmonela, *Neisseria gonorhoeae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila* etc., pe când la copii pericarditele sunt produse, mai frecvent, de stafilococ, *Haemophilus, Neisseria meningitidis* etc.

Factorii predispozanți sunt legați de căile de pătrundere a infecției la nivelul pericardului, la care se adaugă stări cu imunosupresie, arsuri întinse, terapii citostatice, iradiere, limfoame, leucemie, SIDA și alte stări cu imunitate deprimată. Uneori pericardita septică apare după intervenții chirurgicale pe cord sau pe mediastin.

TABELUL IX

Etiologia pericarditei infecțioase

1. Infecții bacteriene: stafilococ, streptococ, bacili gram negativi, meningococ, pneumococ, salmonella, *Brucella, Legionella, H. influenzae,* boală Lyme.
2. Infecții cu fungi: histoplasma, *Coccidioides, blastomicosis,* candida, *aspergillus.*
3. Infecții cu micobacterii: *M. tuberculosis, M. avium, M. intracellulare.*
4. Protozoare: toxoplasmoză, *E. histolitica, T. cruzi.*
5. Infecții cu *Ricketsii.*
6. Infecții parazitare: trichinoză, microfilaria, echinococosis.
7. Agenți anaerobi: *Clostridium,* streptococ anaerob.

Examenul morfopatologic al pericarditelor infecțioase indică revărsat tulbure sau purulent, inflamație a seroasei pericardice, aderențe, obliterări parțiale a cavității, îngroșare cu ulterioară organizare și posibilă constricție.

Tablou clinic. Există la unele cazuri fenomene prodromale, mai ales la copii, legate de sursa infecției. De regulă, este prezentă, încă de la debut, o stare febrilă cu frisoane, transpirație, dispnee, dureri precordiale accentuate de respirație și poziție.

Examenul fizic relevă frecvent frecătură pericardică, tahicardie sinuzală, jugulare turgescente, puls paradoxal, matitate cardiacă crescută și tablou de TC la aproximativ 30–40% din cazuri. Tabloul infecțios poate fi completat, atât la adulți cât și la copii, cu pleurite, pleurezii, artrite, endocardită și alte determinări septice.

Explorări. *Examenele de laborator* sunt sugestive de infecție septică: VSH crescut, leucocitoză, hemoculturi pozitive.

Lichidul pericardic obținut prin pericardiocenteză este tulbure, uneori purulent cu leucocite în masă, glucoză redusă și LDH crescută.

Examenele ECG repetate arată supradenivelări ST, cu negativarea undelor T și alternanță a complexelor QRS. Apariția unui bloc de ramură sau a unui bloc A–V sugerează o interesare a miocardului sau o endocardită infecțioasă.

Examenul ecocardiografic este esențial în evidențierea revărsatului pericardic, a închistării și septării sale și eventual a modificărilor valvulare și ale cavităților cardiace.

Radiografia toracică indică o mărire a umbrei cardiace și uneori a mediastinului.

Evoluția pericarditelor infecțioase la copii este mai severă decât la adulți. Adesea, acestea sunt asociate cu artrite, endocardită sau alte determinări septice. În formele severe mortalitatea poate ajunge până la 70%. Evoluția se poate îmbunătăți însă, sub tratament antibiotic și drenaj chirurgical. La aproximativ 18% din cazuri evoluția este spre pericardita constrictivă.

Tratamentul pericarditei infecțioase constă în administrarea de antibiotice, în funcție de germenul evidențiat la hemoculturi sau la culturile din lichidul pericardic.

Pericardiocenteza are rol de a realiza diagnosticul etiologic dar și tratarea tamponadei cardiace prin drenaj. Pericardiotomia sau pericardiectomia poate fi necesară mai ales când apare fenomenul de închistare a revărsatului; aceste intervenții pot evita constricția pericardică. Apariția ulterioară a constricției impune o intervenție de decorticare a inimii.

PERICARDITA FUNGICĂ

Etiologia fungică a pericarditei este reprezentată mai frecvent de histoplasmoză, candida și coccidiomicosis.

Frecvent apare după intervenții chirurgicale pe cord, endocardite cu fungi la protezați valvulari, infecții pulmonare cu fungi, stări cu depresie imunologică etc.

La **examenul morfopatologic** sau prin pericardiocenteză revărsatul apare seros sau hemoragic, cu leucocite în masă, degenerate și creșterea proteinelor. Pericardul este îngroșat cu depozite de fibrină. În timp se poate instala constricția și impregnarea calcară.

Tabloul clinic este asemănător pericarditei infecțioase, dar cu o severitate mai mare și cu asocierea, în unele cazuri, de fenomene pulmonare, meningeale, miocardice și endocardice valvulare.

Diagnosticul infecției pericardului cu fungi se realizează prin culturi, examen histologic, testul de fixare a complementului (titru >1:32) și teste de precipitare (candida).

Tratamentul se va face cu Amfotericin B (35–40 mg/kg) la care se asociază agenți antiinflamatori nesteroidici și steroidici.

La apariția tamponadei cardiace este necesară pericardiocenteza și, la nevoie, pericardiectomie.

Prognosticul acestor cazuri este în general sever.

PERICARDITA NEOPLAZICĂ

Incidența pericarditei neoplazice este relativ mare, explicabil probabil și printr-un diagnostic mai rapid, ca urmare a extinderii explorării ecocardiografice. În SUA această formă de pericardită ocupă primul loc ca frecvență.

Formele de neoplasme care produc mai frecvent pericardita sunt notate în tabelul X.

TABELUL X

Forme de neoplasme ce produc pericardită*

Tipul	*Frecvența la %* *	**
Carcinom pulmonar	40	33
Carcinom de sân	22	25
Carcinom gastrointestinal	3	
Alte carcinoame	15	
Limfom-leucemie	3	15
Melanoame	4	

*statistica Goodie; ** statistica Fowler

La **examenul morfopatologic** în tumorile maligne afectarea pericardului este prezentă la 5–15% din cazuri, dar la neoplasmele pulmonare, de sân și limfoame, afectarea pericardului crește la 80%.

Relativ rar se întâlnește o tumoră malignă primară de pericard, de tip mezoteliom, fibrosarcom și teratom malign.

La copii, pericardita neoplazică este produsă în special de limfoamele non Hodgkin, sarcoame, neuroblastom și tumora Wilms.

Metastazele de la nivelul pericardului se pot produce prin următoarele căi: hematogen sau limfatic, extindere de la mediastin, infiltrare locală a pericardului. De subliniat că pericardul visceral obișnuit nu este infiltrat. La neoplasme, pericardul poate fi afectat și prin radiații, medicamente sau infecții.

Frecvent, revărsatul pericardic neoplazic este hemoragic și produce tamponadă cardiacă, uneori tumorile compresează inima și vasele mari.

Datele clinice sunt foarte variabile, în funcție de momentul descoperirii bolii. Unii pacienți sunt asimptomatici, dar frecvent aceștia au dureri toracice, dispnee, ortopnee, tuse, distensie abdominală și alterarea stării generale.

Printre datele fizice semnificative sunt frecăturile pericardice, asurzirea zgomotelor, semne de tamponadă cardiacă (hipotensiune, puls paradoxal, jugulare turgescente), hepatomegalie, ascită și edeme.

Explorări. *Examenele de laborator curente* sunt uneori utile; antigenul carcino-embrionic este adesea prezent.

Examenul radiologic toracic este deosebit de important. Se observă o cardiomegalie, revărsate pleurale, lărgirea mediastinului și formațiuni cu un contur nodular în hiluri.

Examenele ECG repetate indică modificări ale segmentului ST și a undelor T (întâlnite și în alte tipuri de pericardită), scădere de voltaj a complexului QRS și uneori alternanță electrică. La unele cazuri apar aritmii atriale (obișnuit fibrilație atrială) și tulburări de conducere.

Examenul ecocardiografic evidențiază revărsat pericardic, semne de tamponadă și eventual formațiuni în sacul pericardic.

Tomografia computerizată şi RMN-ul sunt de mare utilitate în cercetarea mediastinului.

Cateterismul cardiac este rareori necesar şi numai în cazuri selectate.

Puncţia pericardică sau pericardotomia cu studiul citologic al lichidului sau biopsie din pericard ajută la precizarea etiologiei.

Diagnosticul trebuie să stabilească existenţa pericarditei, a neoplaziei şi să excludă alte tipuri de pericardite virale, tuberculoase, medicamentoase (adriamicin, daunorubicin), SIDA (sarcom Kaposi), radiaţii.

Este necesar a exclude insuficienţa cardiacă, obstrucţia venei cave superioare, tumorile microvasculare pulmonare cu hipertensiune pulmonară şi neoplasmul hepatic sau pancreatic cu hipertensiune portală.

Evoluţia pericarditei neoplazice depinde de tipul şi stadiul tumorii primare. Frecvent se instalează tamponadă cardiacă. Supravieţuirea în medie este până la 4 ani, dar în neoplasmul de sân sau pulmonar este sub 6 luni.

Tratamentul are în vedere ameliorarea simptomelor, tratarea tamponadei şi prelungirea vieţii, cu o suferinţă cât mai redusă.

La persoanele cu absenţa simptomelor şi revărsat pericardic redus se va trata neoplasmul cu citostatice şi radiaţii.

Pericardiocenteza cu drenaj prin cateter reduce tamponada, iar instalarea de tetraciclină intrapericardic scade producerea revărsatului. În unele cazuri se poate efectua *pericardectomie largă* sau *drenaj pericardopleural.*

Pentru un tratament cât mai eficient este necesară o colaborare între oncolog, cardiolog şi chirurg.

PERICARDITA UREMICĂ

Această formă de pericardită este relativ frecventă, în special la bolnavii spitalizaţi. În insuficienţa renală fără tratament, pericardita apare la aproape 50% din bolnavi, iar la dializă cronică la 20%.

Mecanismele de apariţie sunt insuficient cunoscute. În primul rând sunt implicaţi metaboliţii azotaţi toxici, dar mai pot interveni: infecţiile virale sau bacteriene, fenomenele imunologice, hiperparatiroidismul secundar.

Pericardita poate fi fibrinoasă, cu revărsat (frecvent hemoragic) şi uneori cu tablou de tamponadă cardiacă.

Manifestările clinice sunt condiţionate de stadiul insuficienţei renale, de aplicarea sau nu a dializei renale, precum şi de prezenţa tamponadei cardiace (15% din cazuri).

Durerile toracice şi dispneea sunt frecvente. Frecătura pericardică, tahicardia sinuzală, polipnea şi uneori pulsul paradoxal cu hipotensiune sunt elementele clinice cele mai frecvente.

Explorări. *Modificările ECG* sunt mai reduse decât în alte tipuri etiologice de pericardite.

Examenul ecocardiografic este deosebit de util, evidenţiind volumul revărsatului (uneori asimptomatic) şi existenţa unei cardiomegalii.

Examenul radiologic poate arăta cardiomegalie.

Evoluţia pericarditei uremice este variabilă: uneori dispare (după dializă), dar în absenţa tratamentului se poate instala tamponadă cardiacă; uneori evoluţia este spre constricţie cardiacă.

Tratamentul pericarditei uremice se face prin aplicarea dializei renale sau intensificarea ședințelor de dializă. Asocierea de agenți antiinflamatori nesteroidici poate ameliora pericardita. Introducerea intrapericardică de antiinflamatoare nesteroidiene sau chiar de agenți steroidieni neresorbabili, se poate dovedi utilă.

În caz de TC este necesară pericardiocenteză cu drenaj prelungit, mai ales la reacumularea de lichid.

La cazuri selectate este utilă rezecția pericardică, iar în caz de constricție cardiacă, decorticarea inimii.

PERICARDITA ÎN INFARCTUL MIOCARDIC

În infarctul miocardic pot apărea două forme de pericardită: o formă timpurie (precoce) și o formă tardivă, cunoscută ca „sindrom Dressler".

Pericardita timpurie în infarct se manifestă prin frecătură, adesea tranzitorie; revărsatul este prezent la examenul ecocardiografic la 28–30% din infarcte, iar la examenul necropsic la majoritatea bolnavilor cu unde Q și la 10% la cei fără unde Q.

Acest tip de pericardită este obișnuit fără durere și nu influențează prognosticul. Prezența unei frecături pericardice cu revărsat crescut impune o restricție a terapiei anticoagulante. În rare cazuri o anumită cantitate de lichid pericardic poate persista mai multe luni. Mortalitatea în spital nu este mai crescută la bolnavii cu pericardită precoce, dar la un an mortalitatea este mai mare.

Sindromul Dressler apare la un interval între 10 zile și două luni după debutul infarctului miocardic. Incidența sa este mică (1–3%) și în scădere. Mecanismul de producere este autoimun, ceea ce explică și recurența sindromului; nu este exclusă o etiologie virală, independentă sau asociată.

Clinic sindromul Dressler se manifestă prin dureri precordiale accentuate la respirație sau mișcări, febră, frecături pericardice și pleurale. Radiologic, rareori se constată mărirea cordului și prezența de mici revărsate pleurale sau infiltrate pulmonare.

Examenul ecocardiografic poate evidenția uneori mici revărsate pericardice și mai rar revărsate voluminoase. Examenul ECG relevă modificări ale segmentului ST și ale undei T, dificil de diferențiat de cele produse de infarctul miocardic acut.

Diagnosticul diferențial este deseori dificil cu extinderea infarctului, expansiunea infarctului, embolia pulmonară, angina instabilă și pneumopatii infecțioase.

Evoluția sindromului este favorabilă.

Tratamentul se face cu aspirină și alte antiinflamatoare nesteroidene. Prednisonul se poate administra numai în cazurile rebele la tratamentul antiinflamator; se presupune că apare un risc crescut de expansiune a peretelui cu infarct, la această terapie.

Tamponada cardiacă în evoluția infarctului apare rar în cadrul pericarditei timpurie și sindromului Dressler; ea ar putea fi favorizată de terapia anticoagulantă.

O tamponadă cardiacă acută apare prin ruptura peretelui liber al ventriculului stâng în primele 3–4 zile ale evoluției infarctului acut. Tabloul clinic se poate confunda uneori cu șocul cardiogen progresiv. Evoluția tamponadei poate fi rapidă spre moarte, alteori starea de șoc rămâne fără răspuns la măsurile terapeutice

standard. Aspectul clinic poate fi şi al unei disociaţii electro-mecanice. Masajul cardiac extern nu produce un puls perceptibil. Examenul ecografic la patul bolnavului poate evidenţia revărsatul şi modificările tamponadei. O intervenţie imediată cu sutura rupturii ar fi salvatoare, dar în practică aceasta se realizează rar.

SINDROMUL POSTPERICARDIOTOMIE

Acest sindrom se caracterizează prin dureri toracice, febră şi frecătură pericardică şi/sau pleurală cu tendinţă de recurenţă, apărând la 10 zile –2 luni după o intervenţie chirurgicală pe cord.

Pericardita din sindromul postpericardiotomie apare cu o frecvenţă de 5–30% în intervenţii prin care este incizat pericardul, în operaţiile pe cord, precum şi în traumatismele cardiace.

Mecanismul prin care se realizează inflamaţia pericardică este constituit de o reacţie autoimună la anticorpii antimiocardici, dar mai pot fi implicate şi o reacţie la lezarea celulelor endoteliale şi posibila reactivare a unei infecţii virale.

Modificările patologice de la nivelul pericardului sunt sub formă de inflamaţie, depozite de fibrină, îngroşarea pericardului, revărsat seros, serosanguinolent sau hemoragic, cu proteine peste 4,5 g/dl şi cu leucocite în număr de 3 000–8 000 mm^3.

Datele clinice *principale sunt febra, durerile toracice, dispneea şi frecăturile* pericardice şi pleurale. Examenul ECG indică supradenivelarea segmentului ST, uneori concordant.

La examenul ecocardiografic se identifică obişnuit mici cantităţi de lichid. Examenul radiologic poate evidenţia o mărire a cordului, revărsate mici pleurale şi infiltrate pulmonare. Tamponada poate apărea după tratament anticoagulant. Recurenţele sindromului sunt comune, iar constricţia pericardică este rară.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu PA virale, sindromul postperfuzie şi unele complicaţii postoperatorii (pleurezie, infecţii pulmonare şi locale).

Tratamentul cu agenţi antiimflamatori nesteroidici este de regulă eficace şi rareori sunt necesare doze mici de corticosteroizi. În caz de tamponadă este indicată pericardiocenteza.

PERICARDITE ÎN BOLI ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV SAU ÎN BOLILE DE COLAGEN

Bolile de colagen (în sens larg) şi vasculitele pot afecta, sub diverse aspecte, pericardul. Tipurile anatomice şi clinice realizate sunt destul de variate şi uneori de diagnostic dificil. Astfel de determinări se întâlnesc în RAA, poliartrita reumatoidă, LES, scleroza sistemică şi vasculite (vezi capitolul „Manifestări cardiace în boli ale ţesutului conjunctiv").

PERICARDITA INDUSĂ PRIN IRADIERE

Neoplasmele pulmonare, de sân, limfoamele sunt tratate adesea prin iradiere. La o parte din cazuri apare – în timpul tratamentului sau ulterior – o reacţie

acută inflamatorie pericarditică cu depozite de fibrină, revărsat seros, serosanguinolent sau hemoragic.

În timp, se produce o îngroşare a pericardului, asociată revărsatului, constituindu-se forma cu revărsat-constricţie. La unele cazuri are loc o constricţie fără revărsat. Procesul inflamator şi fibros se poate extinde şi la nivelul miocardului, generând miocardită interstiţială.

Asocierea pericarditei constrictive cu o cardiomiopatie restrictivă este posibilă, disocierea celor două componente fiind dificilă sub aspect clinic şi hemodinamic.

Au fost descrise după iradiere şi leziuni aterosclerotice la arterele coronare epicardice.

Trei grupe de factori participă la producerea pericarditei: unul terapeutic, ce include doza de radiaţii, durata terapiei, tipul iradierii şi doza totală; al doilea grup de factori este constituit de tumoră, tipul său histologic şi momentul evolutiv; al treilea grup este reprezentat de gazda cu sistemul imunologic propriu.

În apariţia pericarditei este posibil să intervină, în afara radiaţiei, determinările neoplazice pericardice sau etiologia virală la un organism cu imunodepresie. Este posibilă, de asemenea, inducerea prin iradiere a unui mixedem cu manifestări cardiace.

Incidenţa pericarditei variază între 5 şi 20% din cazurile iradiate pe mediastin şi torace. Tamponada cardiacă este rar notată, iar constricţia pericardică poate apărea mai târziu, la un interval de 5–10 ani.

Manifestările clinice ale pericarditei depind de forma anatomică şi hemodinamică: pericardită cu revărsat redus, pericardită cu tamponadă, pericardită cu revărsat şi constricţie şi pericardita constrictivă.

Pentru **diagnostic** se iau în consideraţie datele clinice şi examenele radiologic, ECG, ECO şi, la unele cazuri, pericardiocenteza cu examinarea lichidului pericardic.

Tratamentul trebuie adaptat formei clinice, anatomice şi hemodinamice.

Pacienţii cu formă asimptomatică şi lichid pericardic puţin vor fi examinaţi periodic. Pentru dureri şi revărsat moderat, pot fi administraţi agenţi antiinflamatori nesteroidici şi steroidici.

La pacienţii cu tamponadă sau cu revărsat-constricţie se va realiza o *pericardiocenteză* pentru diagnostic şi reducerea tamponadei.

Pericardiectomia cu drenaj şi eventual fereastră pleurală stângă este indicată la recidiva tamponadei. *Pericardiectomia limitată sau extinsă* în caz de constricţie, oferă o mai mare ameliorare şi supravieţuire în timp, dar cu o mai mare mortalitate intraoperatorie (15–20%).

PERICARDITA PRODUSĂ DE MEDICAMENTE ŞI PRIN PROCEDEE TERAPEUTICE

Rareori o reacţie pericarditică apare după medicamente sau proceduri terapeutice. Cauze mai bine cunoscute sunt consemnate în tabelul XI.

TABELUL XI

Pericardite induse de medicamente şi procedee terapeutice

1. Agenţi fibrinolitici şi anticoagulanţi.
2. Agenţi ce produc sindrom lupic: procainamidă, DPH, hidralazină, hidrazidă, alfametildopa, reserpină.
3. Metisergide, minoxidil, doxorubicin.
4. Radiaţii X.
5. Cateter-electrod epicardic pentru pacemakeri.
6. Scleroterapia endoscopică pentru varice esofagiene.
7. Cateter venos central pentru alimentaţie parenterală.
8. Implantarea unui defibrilator automat.

Mecanismul de producere al pericarditelor din această grupă este diferit, iar tipurile clinice şi anatomice pot fi de asemenea variate. Diferenţierea lor de alte forme etiologice de pericardită este adesea dificilă.

Tratamentul pericarditelor induse iatrogen se face, după îndepărtarea cauzei, cu antiinflamatoare nesteroidiene şi de excepţie cu terapie steroidică.

PERICARDITE CRONICE

1. REVĂRSATUL PERICARDIC CRONIC

Revărsatul pericardic a cărui durată depăşeşte 2 luni, indiferent de etiologia sa, este etichetat ca revărsat pericardic cronic. Diagnosticul etiologic la o parte din aceste cazuri este stabilit anterior, revărsatul cronic fiind o modalitate evolutivă a pericarditei; în alte cazuri revărsatul pericardic este descoperit (în această etapă) la un examen curent clinic, radiologic sau ecocardiografic, pacientul fiind asimptomatic.

Atunci când revărsatul pericardic cronic se asociază cu revărsate pleurale şi ascită, se vor avea în vedere ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă, sindromul nefrotic şi poliserozita bacilară.

Pentru diagnosticul revărsatului pericardic cronic se vor analiza istoricul, datele clinice şi în special datele ecocardiografice. Sunt necesare investigaţii privind etiologia, eventual şi printr-o pericardiocenteză şi biopsie pericardică.

În cazul unei etiologii identificate, tratamentul va fi etiologic. Dacă nu se evidenţiază o anumită cauză şi pacientul este asimptomatic, va fi observat fără tratament şi vor fi evitate anticoagulantele. Unele revărsate pericardice cronice necesită pericardiectomie.

2. PERICARDITA CU REVĂRSAT CONSTRICTIVĂ

Această formă a fost descrisă pentru prima dată de Teodoreanu şi astăzi este recunoscută ca entitate separată. Ea se caracterizează prin coexistenţa revărsatului pericardic şi a constricţiei cardiace la nivelul pericardului visceral.

Etiologia pericarditei cu revărsat constrictivă, este, în principal, tuberculoasă, urmată de neoplasme, boli ale țesutului conjunctiv, radiații, infecții bacteriene și, mai rar, pericardita idiopatică virală.

Sub aspect hemodinamic, curbele presiunii atriale indică o undă „x" adânc negativă și absența aspectului de undă negativă „y" inițial în diastolă. Acest aspect este asemănător curbelor din TC. După extragerea lichidului pericardic, pe curba de presiune a AD apare o undă Y negativă ce se adaugă la unda X negativă existentă deja. La curba de presiune a VD și VS apare în diastolă aspectul de undă negativă inițială ca un deget în jos, urmată de un platou diastolic. Aspectele presionale caracterizează pericardita constrictivă.

Datele clinice sunt variate: dureri toracice, dispnee, puls paradoxal, jugulare turgescente, hepatomegalie și edeme.

Examenul radiologic arată o mărire a umbrei cordului, iar la examenul ECG se observă modificări ale segmentului ST și a undelor T cu complexe QRS mici. Examenul ECO evidențiază prezența revărsatului, a îngroșării pericardului și a colapsului atriului drept. Presiunea venoasă centrală este mult crescută.

Diagnosticul se realizează prin măsurarea presiunii venoase înainte de puncția pericardică și după evacuarea lichidului. Atunci când, în ciuda evacuării lichidului se menține presiunea venoasă crescută, se poate accepta ideea constricției. Date mai exacte se obțin prin măsurarea simultană a presiunii intrapericardice și la nivelul AD, a VD și VS, înainte și după evacuarea revărsatului. În condițiile revărsatului-constricției, înainte de evacuare există un aspect al presiunilor de tamponadă, iar după evacuare de constricție cardiacă.

Tratamentul în cazul constricției este pericardiectomia totală parietală și viscerală la care se adaugă terapia etiologică și simptomatică.

3. PERICARDITA CALCARĂ FĂRĂ CONSTRICȚIE

Pericardita calcară fără constricție se caracterizează printr-o calcificare a pericardului, întinsă sau parțială, ce se evidențiază la examenul radiologic în mai multe poziții și care este lipsită de fenomene clinice și hemodinamice specifice pericarditei constrictive. Etiologia este variată, dar este necesar să se aibă în vedere în primul rând tuberculoza, infecțiile și sindromul postpericardiotomie.

La această formă nu e necesară intervenția chirurgicală de decorticare ci doar un control periodic, pentru identificarea unor eventuale semne de constricție.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

În pericardita constrictivă (PC) inima este „strânsă" de un proces de fibroză situat la pericardul visceral dar și parietal. Fibroza pericardică se instalează lent în ani, dar posibil și în câteva luni, producând un tablou de insuficiență cardiacă hipodiastolică cu presiune venoasă mult crescută, ascită, edeme, hepatomegalie și alte tulburări.

Sunt descrise *două forme*: a. pericardită constrictivă subacută „elastică"; b. pericardită constrictivă, cronică rigidă, cu și fără calcificări. Este posibil ca forma elastică să evolueze în timp spre cea cronică rigidă.

Au fost descrise şi alte forme care au particularităţi anatomice şi clinice: forma cu revărsat-constricţie (prezentată anterior), forma constrictivă ocultă, forma constrictivă postoperatorie, forma constrictivă localizată şi o formă rară tranzitorie.

ETIOLOGIE

Etiologia PC este foarte variată. În tabelul XII sunt incluse etiologiile mai comun întâlnite.

TABELUL XII

Etiologia PC

1. Tuberculoză
2. Pericardită idiopatică, virală
3. Neoplasme
4. Postintervenţie şi traumatică
5. Infecţii bacteriene, fungi
6. Boli ţesut conjunctiv
7. Radiaţii
8. Uremie
9. Postpericardiotomie, infarct miocardic
10. Alte cauze

Etiologia PC are mari diferenţe geografice. În timp ce în SUA tuberculoza e rară, la noi această etiologie este încă frecventă. La copii, etiologia idiopatică-virală şi tuberculoza se situează pe primul loc.

În PC, procesul de fibroză cuprinde în primul rând pericardul visceral, dar şi cel parietal cu obliterarea cavităţii; el tinde să se extindă la toate camerele în mod simetric.

Există şi localizări ale procesului de fibroză dominant pe cordul stâng sau pe cordul drept, cu benzi de fibroză în jurul inelelor A–V, venelor cave, în zona de golire a VD şi alte aspecte. Aceste variaţii în procesul de fibroză pot genera forme şi aspecte hemodinamice particulare.

FIZIOPATOLOGIE

Hemodinamica în PC are următoarele caracteristici generate de restricţia umplerii diastolice a VD şi VS, cu creşterea presiunilor de umplere.

Presiunile diastolice crescute în VD, VS şi în capilarul pulmonar variază între 12–30 mmHg şi sunt aproximativ egale la acelaşi bolnav, cu mici variaţii (4–5 mmHg).

La începutul diastolei umplerea cavităţilor este rapidă datorită presiunilor venoase înalte, cu o abruptă oprire când volumul intracardiac atinge limita distensibilităţii pericardului fibros. Se realizează aşa-numitul semn de „rădăcină pătrată" sau „dip. platou" atât în VD cât şi în VS. La nivelul AD şi jugularei sunt două unde negative X în timpul ejecţiei şi o undă Y, foarte adâncă, corespunzând protodiastolei, cu un aspect de M sau W.

Fenomenul de umplere accelerată în prima treime a diastolei în PC (80%) în comparație cu normalul (60%) este o caracteristică a acestui sindrom.

Presiunea sistolică în artera pulmonară este moderat crescută (<40 mmHg), iar fracția de ejecție este în general normală (0,50–0,70), dar la cazurile grave cu fibroză miocardică poate scădea prin reducerea contractilității.

În PC există o retenție renală crescută de Na și H_2O și o reducere a producerii de factor natriuretic atrial.

O compresie a arterelor coronare epicardice este posibilă ca și o asociere de fibroză și atrofie miocardică, ce produce o restricție miocardică asociată.

TABLOU CLINIC

PC este de luat în considerație la o persoană cu PA în istoric și care are dispnee, semne de insuficiență cardiacă, inimă de dimensiuni normale și plămânii clari și la care nu se evidențiază o valvulopatie, hipertensiune arterială sau boală coronariană. Diagnosticul devine aproape sigur dacă se observă calcificarea pericardică (prezentă la aproximativ 40% din cazuri).

Simptomele mai frecvente sunt dispneea la efort, ortopneea, oboseala, tusea, slăbirea, distensiile și durerile abdominale, hepatalgii, edemele periferice.

Datele consemnate la **examenul obiectiv** sunt: jugulare turgescente, puls venos cu două unde negative mari X și Y, semnul Kussmaul (creșterea umplerii venoase în inspir), tensiunea arterială normală sau scăzută, rar puls paradoxal, retracție sistolică a impulsului apexian, vibranță pericardică *„diastolic pericardial Knock"* (notată la 0,09–0,12 s, după sg. II parasternal stâng) și clivarea largă a sg. II (prin volum VD fix și închiderea aortică prematură în inspirație, prin scăderea volumului bătaie a VS). La o parte din cazuri este prezentă fibrilația atrială. De obicei sunt prezente și alte date fizice: hepatomegalie dureroasă, ascită, edeme, cașexie, revărsat pleural, eritem palmar, subicter și angioame.

Presiunea venoasă crescută în repaus și efort este un element important pentru diagnostic.

EXPLORĂRI

Examenul radiologic toracic indică un cord normal sau ușor mărit, mediastinul superior uneori lărgit prin cava superioară, atriul stâng dilatat, calcificări pericardice mai adesea pe VD și șanțurile A-V. Revărsatele pleurale sunt uneori prezente, ca și o redistribuție a circulației pulmonare la o presiune crescută în AS (fig. 6).

La **examenele ECG** în serie se observă voltaj QRS redus, unde P largi crestate, unde T aplatizate sau negative, blocuri A-V, mai rar unde Q și uneori fibrilație atrială (20% din cazuri).

Examenul ecocardiografic arată date importante: uneori revărsat pericardic, îngroșarea pericardului, ventriculi normali ca dimensiune și ca funcție, oprire abruptă a expansiunii diastolice, turtire diastolică a peretelui posterior al VS, dilatarea venei cave inferioare, creșterea fluxului inspirator prin tricuspidă cu scăderea fluxului mitral.



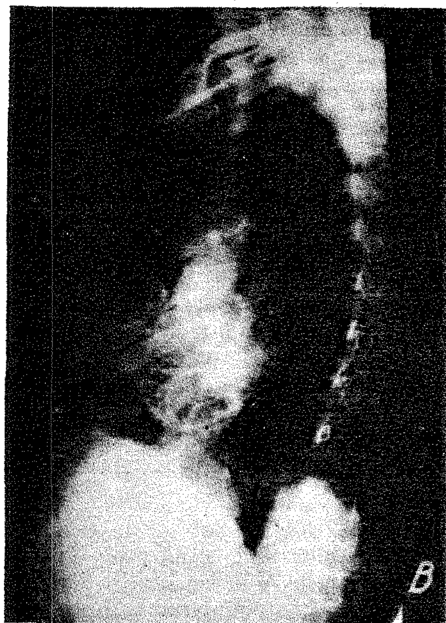


Fig. 6. – Examen radiologic cu calcificări pericardice la un bolnav cu pericardită constrictivă. A. Poziție anteroposterioară. B. Poziție laterală.

La *ECO-M* se pot evidenția 2 linii paralele la pericard, deschiderea prematură a valvei pulmonare, mişcare abruptă posterioară a septului interventricular la începutul diastolei şi reducerea mişcărilor peretelui posterior al VS.

La *ECO-2D* se observă pericard imobil, abruptă deplasare a septului interventricular în timpul umplerii diastolice, dilatația venei cave inferioare şi a venei hepatice.

La *ECO-Doppler* există un aspect de W la valvele hepatice şi un flux crescut la începutul diastolei şi în timpul ejecţiei ventriculare.

Tomografia computerizată şi **rezonanţa magnetică nucleară**, la indicaţii selectate, arată îngroşarea pericardului, dilatarea venei cave şi deformarea VD.

Examenele de laborator curente evidenţiază, în unele cazuri, hipoproteinemie, hiperglobulinemie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, teste hepatice anormale şi anemie normocitică. Lichidul de ascită, de obicei transudat, poate căpăta un aspect chilos.

La biopsia hepatică se notează trombi în venele hepatice şi proliferare ductală.

Cateterismul cardiac şi cardioangiografia sunt indicate pentru: măsurarea simultană a presiunilor ventriculare şi în AD, a volumului sistolic şi a debitului cardiac; aprecierea funcţiei sistolice şi diastolice a VD şi VS şi a stării circulaţiei coronariene; diferenţierea, uneori dificilă, între PC şi cardiomiopatia restrictivă.

Se constată o creştere a presiunilor cu egalizare în AS, cu presiunile diastolice în VD şi VS. Curbele de presiune în AD arată unde mici *a, v* şi mari X şi Y cu aspect M sau W. Pe curbele de presiune diastolice ale VD şi VS se observă un aspect de „dip-platou". Presiunile sistolice în VD şi AP sunt moderat crescute (fig. 7).

Debitul cardiac poate fi normal sau scăzut, iar volumele telesistolice şi telediastolice sunt normale sau scăzute. Au fost observate constricţii localizate pe tractul de golire a VD sau în alte zone (de ex. inelul mitral sau tricuspidian).

Biopsia miocardică este uneori utilă pentru a exclude o cardiomiopatie restrictivă, o endomiocardofibroză sau un sindrom eosinofilic miocardic. În cazuri extreme se poate impune o toracotomie exploratorie.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al PC este realizat în etape, iniţial pe datele clinice şi ulterior folosind explorări de complexitate crescândă.

O atenţie specială în diagnostic trebuie acordată şi unor forme particulare de PC, cum este forma de pericardită constrictivă subacută elastică fără calcificări. În această formă, constricţia are caracter elastic ce o apropie de tamponadă, cu transmiterea variaţiilor de presiune induse de respiraţie asupra camerelor inimii. Datele hemodinamice sunt mixte, cu prezenţa undelor X şi Y venoase, reducerea aspectului de tip diastolic dar cu prezenţa pulsului paradoxal şi a semnului Kusmaul. Pericardiectomia este indicată şi în această formă.

Diagnosticul diferenţial este dificil cu cardiomiopatia (CM) restrictivă care are date clinice şi hemodinamice apropiate PC. În tabelul XIII sunt sintetizate principalele date în PC şi CM restrictivă ce pot ajuta diferenţierea. Pentru CM restrictivă ar pleda: o creştere mai mare a presiunii sistolice a VD (>60 mmHg); presiunea diastolică a VS mai mare ca presiunea diastolică a VD (>5 mmHg); fracţia de ejecţie a VS mai scăzută.

De asemenea în PC există un aspect de „dip-platou" şi o relativă diferenţă în umplerea diastolică faţă de CM restrictivă.

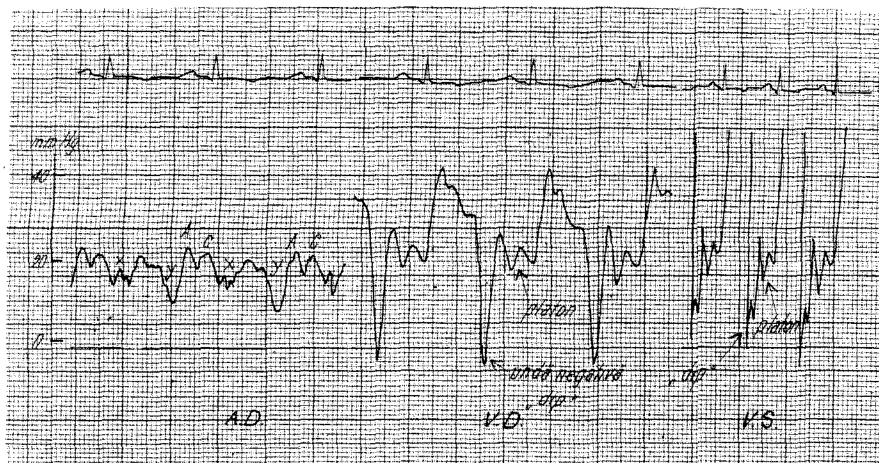


Fig. 7. – Curbele de presiune AD (atriul drept), VD (ventricul drept) și VS (ventricul stâng). Se observă unde X și Y adânci în AD și undă negativă inițială protodiastolică urmată de platou diastolic.

TABELUL XIII

Date clinice și hemodinamice în PC ȘI CM-restrictivă

Date	*PC*	*CM-restrictivă*
Vibranța pericardică	+	–
Galop protodiastolic	–	+ –
Calcificări pericard	+	–
Șoc apexian prezent	–	+
Gradul umplerii VD în prima jumătate	80%	40–60%
Îngroșare pericard	+	–
Perioada preejecție/ejecție	0,30	0,50
Presiuni diastolice egale VD–VS	+	VS>VD

Sunt de menționat și alte condiții sau afecțiuni care trebuie incluse în diagnosticul diferențial al PC: tamponada cardiacă, sindromul revărsat-constricție, sindromul nefrotic, ciroza cardiacă, obstrucția venei cave superioare, stenoza tricuspidiană, mixomul atrial drept, cardiomiopatia hipertrofică și stenoza mitrală mută.

Evoluția PC este obișnuit progresivă, durata bolii depinzând de etiologie și de tratamentul aplicat.

TRATAMENT

Tratamentul medical se realizează prin regim alimentar, repaus relativ, diuretice și în caz de fibrilație atrială, prin administrarea de preparate digitalice.

Tratamentul de elecție al PC este *pericardiectomia* completă pe zonele VD și VS cu extindere, la nevoie, pe marile vase și șanțurile ventriculare. Se

preferă în ultimul timp operația cu circulație extracorporală și prin sternotomie mediană cu debridarea depozitelor calcare cu ultrasunete.

Rezultatele în general sunt bune (succese la peste 60% din cazuri), dar uneori sunt numai parțiale.

Mortalitatea este în jur de 6–25%, fiind mai crescută la pacienții în clasa funcțională III și IV.

Supraviețuirea la 5 ani se menține ridicată (până la 84%). Supraviețuirea este influențată de severitatea insuficienței cardiace hipodiastolice, de gradul rezecției pericardului, de interesarea miocardului în procesul de fibroză, ca și de suferința hepatică.

Este necesar, pentru un prognostic mai bun, realizarea pericardiectomiei într-o etapă mai timpurie.

Ameliorarea postoperatorie este rapidă la o parte din cazuri și lentă când rezecția a fost incompletă sau afectarea miocardului a fost semnificativă.

Se va avea în vedere, când este posibilă, și o terapie etiologică, în special în tuberculoză și bolile de colagen.

ALTE BOLI ALE PERICARDULUI

În acest grup sunt incluse afecțiuni cu etiologii și mecanisme diverse: pericardita în mixedem, pericardita cu colesterol, chilopericardul, pericardita traumatică, chistele pericardice și absența pericardului.

Mixedemul apare în insuficiența tiroidiană și are două componente, miocardiopatia și revărsatul pericardic. Mecanismul patogen este complex: retenție de sodiu și apă, permeabilitate capilară crescută, extravazare de proteine și scăderea reabsorbției limfatice. Lichidul pericardic este cu volum variat și are o cantitate crescută de proteine.

Simptomele sunt variabile și adesea țin de insuficiența tiroidiană. Datele clinice, datele de laborator ce indică insuficiența tiroidiană și explorările Rx, ECO și ECG asigură diagnosticul. Tratamentul insuficienței tiroidiene este suficient.

Pericardita cu colesterol. Cauzele acestei forme de pericardită sunt tuberculoza, mixedemul, poliartrita evolutivă și hipercolesterolemia.

Revărsatul pericardic conține cristale de colesterol și celule mononucleare, macrofage și celule gigante încărcate cu colesterol.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice și explorările ECG, Rx, ECO și analiza lichidului prin pericardiocenteză.

Evoluția este cronică (revărsat pericardic cronic asimptomatic) și rar spre tamponadă sau constricție.

Tratamentul are în vedere etiologia afecțiunii, drenajul la tamponadă și decorticarea în caz de constricție.

Chilopericardul. Cauzele chilopericardului sunt obstrucția sau leziunea ductului toracic, tuberculoza, cancerul, limfangiomatoza; uneori chilopericardul este idiopatic.

Revărsatul pericardic are un aspect lăptos, cu o cantitate crescută de lipide și proteine.

În diagnostic se utilizează limfangiografia și pericardiocenteza cu analiza lichidului.

În tratament se utilizează regimul alimentar, drenaj pericardic, ligatura ductului toracic şi pericardiectomia, selectate la fiecare caz.

Pericardita traumatică. În condiţiile unui traumatism toracic deschis sau închis, cordul şi pericardul pot fi interesate în forme şi modalităţi variate. Acumularea de sânge în pericard sau un sindrom postpericardotomie pot genera tamponadă sau un sindrom constrictiv, ce necesită evacuare şi eventual decorticare.

Chistul pericardic. Este o anomalie rară, localizată mai des pe dreapta; obişnuit este unilocular şi are un conţinut lichidian. Adesea este asimptomatic şi este confundat cu alte tipuri de boli cardiace.

Examenele folosite pentru diagnostic sunt: examenul radiologic, ECO şi la nevoie puncţia pericardică dirijată.

Frecvent nu e nevoie de tratament.

Absenţa congenitală a pericardului. Absenţa congenitală a pericardului poate fi parţială, mai frecvent pe partea stângă (70%), mai rar pe dreapta (17%) sau totală, mult mai rară. Această anomalie se asociază cu alte afecţiuni congenitale cardiace.

În absenţa totală a pericardului se constată deplasare spre stânga a inimii, impuls apexian hiperdinamic şi suflu sistolic. Radiologic, cordul este deplasat spre stânga, iar examenul ECO indică o proeminenţă a VS şi absenţa pericardului.

În absenţa parţială a pericardului, pe partea stângă se observă o hernie a VS, a AS sau a urechiuşei stângi; când absenţa este localizată pe dreapta apare o hernie a AD sau a VD.

Clinic, pot apărea dureri, palpitaţii, sincope şi uneori moarte subită prin compresia arterelor coronare.

Intervenţia chirurgicală este necesară la unele cazuri pentru îndepărtarea strangulării şi compresiei inimii. Totodată trebuie corectate, dacă este necesar, anomaliile asociate cardiace.

CAPITOLUL XII

BOLILE CARDIACE CONGENITALE

Prof. dr. COSTIN CARP

Bolile cardiace congenitale (BCC) sunt anomalii structurale şi funcţionale, prezente la naştere datorită unor opriri sau anomalii în dezvoltarea embriologică a aparatului cardiovascular.

Există relaţii strânse între modificările structurale şi funcţia cardiovasculară, iar trecerea de la circulaţia fetală la cea a nou-născutului ameliorează sau agravează unele boli congenitale cardiace. Astfel, închiderea prea rapidă a canalului arterial favorizează apariţia defectului septal ventricular (DSV) şi insuficienţa tricuspidiană, în timp ce închiderea cu constricţia prematură a ductului arterial favorizează apariţia coarctaţiei de aortă (CAo) şi agravează stenoza pulmonară. În decursul vieţii se pot produce mari modificări ale acestor anomalii: astfel, DSV se închide deseori, iar la unii bolnavi şunturile se pot inversa prin apariţia hipertensiunii pulmonare (HTP) şi a sindromului Eisenmenger. Unii bolnavi, prin intervenţii în prima copilărie, pot avea o viaţă normală, evoluţia naturală a bolilor congenitale fiind modificată astfel în mod favorabil.

Incidenţa la naştere este în jur de 8–10%, iar dintre acestea 3–5% sunt severe având o mortalitate de 75% în prima lună. Majoritatea acestor copii, prin diagnostic timpuriu şi intervenţii chirurgicale ar putea supravieţui – peste 60% din cei cu stare critică. Incidenţa BCC creşte la un an la 7,8‰, iar la 5 ani la 9‰ deoarece o parte din BCC se manifestă mai clar în anii următori. Frecvenţa este mai mare la sexul masculin, mai ales pentru stenoza aortică (SAo), coarctaţia de aortă (CAo), tetralogia Fallot (TF) şi transpoziţia marilor vase (TMV). La sexul feminin este însă mai frecvent observat DSA şi persistenţa canalului arterial (PCA). Aproximativ 75% din totalul BCC este constituit de DSV, DSA, stenoza pulmonară, PCA, TF, SAo, CAo şi TMV.

Datele privind incidenţa BCC sunt obţinute prin examenul clinic, examen ECO, Eco-Doppler, cateterism, intervenţii chirurgicale şi necropsii. Incidenţa BCC la copii şi adulţi stabilită prin cateterism (dr. Fotiade) la 4 116 bolnavi simptomatici internaţi în Clinica de Cardiologie şi Clinica de Chirurgie Cardiovasculară între 1974–1983 este arătată în tabelele I şi II.

TABELUL I

Incidenţa % a BCC la copii şi adulţi
(4 116 observaţii, Spitalul Clinic Fundeni)

Afecţiunea	*Total %*	*Copii %*	*Adulţi %*
DSA	38,4	53,5	46,5
DSV	12,3	69,2	30,8
SAo	11,4	65,2	34,8
PCA	7,5	56,2	43,8
Vene P.A.	6,1	52,3	47,7
Tetralogie F.	5,9	74,8	15,17
CAo	5,9	30,4	69,6
Transpoz. M.V.	2,7	81,0	19,0
Fistule AV	2,1	42,0	58,0
Trilogie F	1,6	73,1	26,9
S. Eisenmenger	1,6	79,2	20,8
Pentalogie F.	1,5	83,2	16,8
B. Ebstein	1,2	38,9	61,1
S. Lutembacher	0,4		100,00

TABELUL II

Boli cardiace congenitale la adulți (>16 ani) (851 observații), Spitalul Clinic Fundeni
(Confirmare cateterism)

Afecțiunea	*Nr.*	♂		♀		*Vârsta medie ani*	
		Nr.	*%*	*Nr.*	*%*	♂	♀
DSA	327	108	(33)	219	(67)	27	28
DSV	105	51	(48)	54	(51)	24	21
SP	97	49	(50,5)	48	(49)	25	24
PCA	64	16	(25)	48	(75)	28	27
Vene pul. A.B.	52	14	(26)	38	(73)	26	28
Tetralogie Fallot	51	22	(43)	29	(56)	22	22
CAo	48	27	(56)	21	(43)	26	23
Transpoz. vase	23	11	(47)	12	(52)	24	23
Fistula A-V	18	14	(77)	4	(22)	39	31
Trilogie F	14	6	(42)	8	(57)	21	28
S. Lutembacher	14	7	(50)	7	(50)	23	24
Pentalogie F.	13	8	(62)	5	(38)	20	22
B. Ebstein	11	4	(36)	7	(63)	20	28

Datele prezentate sunt valoroase deoarece diagnosticul este verificat prin cateterism, dar sunt excluse însă cazurile ușoare de BCC.

Pentru comparație prezentăm în tabelul III două statistici ale lui Fontana și Nadas privind incidența BCC la naștere. Dispunem însă de o statistică bazată pe date clinice și ecocardiografice (Apetrei) (tabelul IV).

TABELUL III

Incidența BCC la naștere (Fontana, Nadas)

Afecțiunea	*Fontana %*	*Nadas %*
DSV	30,5	19,4
DSA	9,8	4,5
PCA	9,7	15,5
SP	6,9	7,5
CAo	6,8	8,1
SAo	6,1	5,7
TF	5,8	10,5
TMV	4,2	–
Tr. Art.	2,2	4
Atr. tric.	1,3	1
Alte BCV	16,5	–

Bolile cardiace congenitale diagnosticate–1 107
Examene ECO–20 264 (toate vârstele)
Perioada – 1985–1990
(Clinica de Cardiologie, Serviciul de ecocardiografie, Spitalul Clinic Fundeni)

Afecțiunea	*Nr.*	*% (BCC)*
DSA	425	30,2
DSV	151	13,6
SAo	107	9,6
SP	105	9,4
VAo Bic.	58	5,2
T. Fallot	55	4,9
Anevrism S. V.	40	3,6
B. Ebstein	32	2,8
Canal AV	30	2,7
PCA	27	2,4
CoAo	24	2,1
Dextrocardie	18	1,6
TMV	15	1,3
V. Unic	6	0,5
Alte BCC	14	1,2

CIRCULAȚIA FETALĂ

La făt circulația este unică, cea pulmonară fiind în paralel, și numai după naștere se realizează cele două circulații independente, în serie. Sângele din placentă ajunge prin cordonul ombilical la cava inferioară, AD și de aici o parte prin *foramen ovale* la AS, VS și la Ao, iar o altă parte trece în VD și în continuare la AP, de unde o cantitate redusă trece prin plămâni, dar cea mai mare parte prin canalul arterial trece în aortă. Sângele din cava superioară ajunge în AD de unde o parte prin *foramen ovale* trece în AS, iar altă parte trece în VD. Sângele din aortă, prin arterele ombilicale, ajunge în placentă, unde se realizează schimburile de CO_2, O_2 și metaboliți (fig. 1).

După naștere au loc schimbări circulatorii importante:

1. Eliminarea circulației placentare prin separarea placentei și creșterea rezistenței vasculare sistemice.

2. Asfixia și temperatura scăzută sunt stimuli de începere a respirației ce înlocuiește funcția placentară: se produce astfel o rapidă scădere a rezistenței vasculare pulmonare (mai accentuată după naștere) de la 6 mmHg/min/ml la 0,3 mmHg/min/ml prin expansiunea alveolelor și scăderea vasoconstricției arterei pulmonare (prin creșterea presiunii alveolare a O_2, bradikinină, prostaciclină). Urmează o mai lentă scădere a rezistenței vasculare pulmonare în următoarele

6–8 săptămâni, cu o creştere a fluxului sanguin pulmonar şi creşterea de noi vase pulmonare, precum şi scăderea mediei musculare din vasele pulmonare.

3. Închiderea *foramen*-ului *ovale* după naştere prin creşterea presiunii în AS, ca urmare a creşterii fluxului pulmonar şi scăderii presiunii în AD.

4. Închiderea canalului arterial la 10–16 ore, ca urmare a creşterii presiunii O_2 în circulaţia sistemică şi modificărilor locale a prostaglandinelor.

5. La naştere grosimea pereţilor VD este egală cu a pereţilor VS. Ulterior, grosimea pereţilor VS creşte prin hiperplazie celulară rapidă în 1–2 săptămâni şi ulterior mai lentă.

Persistenţa la mai multe luni şi ani după naştere a comunicării interatriale, a canalului arterial ca şi menţinerea rezistenţei vasculare pulmonare crescute constituie anomalii ce pot duce la tulburări clinice.

Persistenţa circulaţiei fetale sau hipertensiunea persistentă pulmonară la nou-născuţi duce la şunt dreapta-stânga prin *foramen ovale* şi/sau persistenţa canalului arterial.

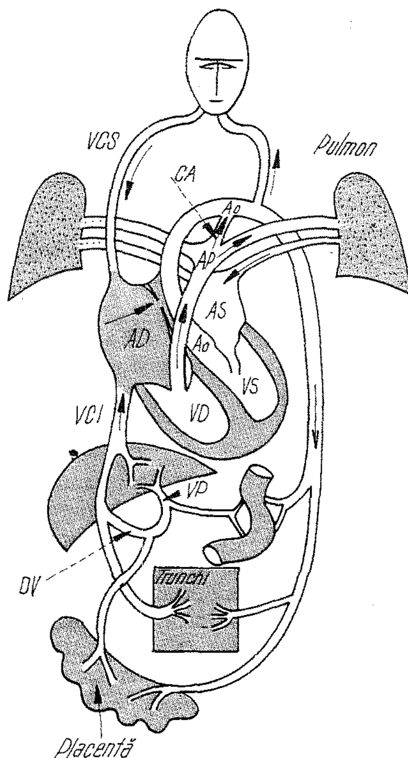


Fig. 1. – Circulaţia fetală: VCS: vena cavă superioară; VCI: vena cavă inferioară; DV: duct venos; VP: vena portă; Ap: artera pulmonară; Ao: aortă

Anomaliile embriologice cardiovasculare au loc la nivelul următoarelor structuri cardiovasculare:

a) Formarea anormală a buclei cordului: transpoziţia marilor artere.
b) Nivelul ventriculilor: ventricul unic, ventricul cu dublă ieşire.
c) Nivelul atrioventricular: canal atrioventricular, DSV.
d) Nivelul *truncus arteriosus:* trunchi arterial, fereastră aorto-pulmonară.
e) Nivelul *conus cordis:* DSV, tetralogie Fallot.
f) Nivelul atrial: DSA, atriu comun, *cor triatriatum,* conexiune anormală a venelor pulmonare.
g) Nivelul valvelor atrioventriculare: atrezie tricuspidiană, boala Ebstein.
h) Nivelul valvelor arteriale: valve bicuspide Ao, stenoze Ao sau stenoză pulmonară, atrezie sau absenţă valve Ao sau valve pulmonare.
i) Nivelul arcului aortic: PCA, arc aortic întrerupt, dublu arc aortic.

Majoritatea acestor anomalii apar în primele 2–3 luni ale fătului, dar acestea se pot modifica atât în perioada fetală cât şi după naştere (fig. 2).

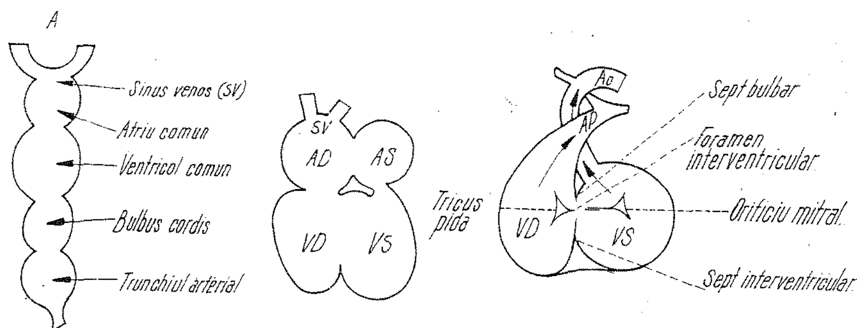


Fig. 2. – Dezvoltarea inimii în viața fetală: A. Inima la 4 săptămâni; B. Inima la 8 săptămâni; C. Formarea septului ventricular și orificiile tricuspidian și mitral.

ETIOLOGIE

Apariția BCC este rezultatul unei dezvoltări embrionare cardiovasculare aberante sau datorită unei opriri a dezvoltării într-un anumit stadiu evolutiv. 90% din BCC apar printr-o *cauză multifactorială* prin interacțiunea factorilor de mediu și a celor moșteniți și numai 10% prin factori genetici. Dintre *factorii de mediu* mai importanți sunt: medicamente (fenitoin, litium, amfetamine, antitiroidiene, warfarin, progesteron, citostatice, trimetadiona etc.) alcoolul, fumatul, radiațiile (Rx, accidente nucleare), prematuritatea și virusurile (citomegalus, *Coxsackie,* herpes, rubeola). Sunt descrise la nou-născuți sindromul alcoolic fetal (microcefalie, microftalmie, dezvoltarea întârziată, DSV) prin consumul excesiv de alcool de către mame și sindromul rubeolic (cataractă, microcefalie, surditate, PCA, SP, DSA) la gravidele cu rubeolă.

Factorii genetici produc BCC prin anomalii specifice cromozomiale și mutații genetice în aproximativ 10% din cazuri. Frecvent există o asociere a factorilor genetici cu cei de mediu ce au un rol major. Anomalii cromozomiale transmise dominant autosomal duc la DSA, DSV, prolaps VM, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Holt-Oram cu DSA, SAo supravalvulară și altele. Sunt și anomalii transmise recesiv autosomal ce afectează mai multe sisteme, de exemplu: sindromul Ellis van Crefeld, transpoziția marilor vase, atriul unic și altele.

Aberații cromozomiale sunt la originea sindromului Down (DSA, SP, DSV, TF, PCA), trisomia și sindromul Turner (CAo, DSV). Mutații la nivelul unei singure gene determină forme familiale de DSA, DSV, SAo, SP periferică, HTP, bloc A-V congenital, sindrom Leopard, sindrom Holt-Oram, sindrom Ellis van Crefeld, sindrom Noonan și altele.

Riscul apariției de BCC la copii, când unul din părinți are BCC, este redus la 2–5%; acest risc crește când ambii părinți au BCC ca și la al 3-lea copil când primii germeni au avut BCC. Riscul apariției de BCC la copilul unei mame ce a suferit o operație pentru BCC este redus la 2–4%. Când un frate are BCC, riscul la celălalt frate este de 2-5 ori mai mare.

Sfatul genetic. Prevenirea BCC este posibilă prin îndepărtarea factorilor de mediu cauzali (medicamentele, radiațiile, fumatul, alcoolul). Rubeola ar putea fi prevenită prin vaccinarea copiilor. Unele anomalii cromozomiale pot fi detectate în celulele fetale din lichidul amniotic sau biopsii de villus corionic pentru identificarea de anomalii enzimatice (s. Down, s. Turner, trisomia, mucopolizaharidoze, homocistinurie etc.) ce ar justifica o întrerupere a sarcinii la aceste cazuri.

CONSECINȚELE PATOLOGICE, HEMODINAMICE ȘI COMPLICAȚII ÎN BCC

BCC generează numeroase tulburări și complicații. Vor fi prezentate cele mai comune și mai severe (tabelul V).

TABELUL V

Complicații în BCC

Hipertensiunea pulmonară	
Cianoză:	Hipocratism
	Policitemie
	Poziție pe vine
Crize hipoxice	
Insuficiență cardiacă	
Complicații pulmonare	
Tulburări acido-bazice	
Întârziere în creștere	
Endocardită infecțioasă	
Sincopă, moarte subită	

1. **Șunturile circulatorii anormale în BCC** au o mărime și direcție ce depind de dimensiunea defectelor, de diferențele de presiune între camere sau vase, de rezistența la ejecție sau golire, de raportul dintre rezistența vasculară pulmonară/rezistența vasculară sistemică și de complianța sau distensibilitatea celor doi ventriculi. Șunturile, în funcție de factorii anteriori semnalați, vor fi de la stânga la dreapta, crescând fluxul pulmonar sau de la dreapta la stânga în caz de hipertensiune pulmonară, stenoză pulmonară, stenoză sau atrezie tricuspidiană: în această ultimă situație se produce desaturare în O_2 arterială cu cianoză. Scăderea oxigenării sângelui sistemic arterial depinde de doi factori: scăderea fluxului pulmonar și de gradul șuntului dreapta-stânga.

Cianoza la copii apare în anumite boli congenitale, dar și în alte condiții patologice, de care trebuie diferențiate, ca de exemplu: persistența circulației pulmonare fetale, boli pulmonare, sindromul de suferință pulmonară, methemoglobinemie și boli ale sistemului nervos. Cianoza în BCC apare prin șunturi dreapta-stânga, insuficiență cardiacă, stări cu debit cadiac scăzut și vasoconstricție periferică. Cianoza este prezentă după naștere la următoarele BCC: tetralogia Fallot, transpoziția marilor vase, atrezie tricuspidiană, trunchiul arterial, atrezie pulmonară și aortică și altele. Sunt descrise două forme de

cianoză: centrală (cu saturația arterială în O_2 scăzută sub 85%) și periferică (cu saturația în O_2 arterială normală). Cianoza centrală apare în special în BCC cu șunt dreapta-stânga, în tulburări pulmonare, hemoglobină anormală (methemoglobinemie) și alți factori. Cianoza periferică apare frecvent în insuficiența cardiacă, hipotensiune arterială, șoc și alte condiții; ea se ameliorează la administrarea de O_2 și încălzirea extremităților. Sindromul de suferință pulmonară apare mai des la prematuri, infecții, mame diabetice, naștere prin operație cezariană. Tabloul clinic se exprimă prin polipnee, cianoză, pulsație parasternală, hepatomegalie, suflu sistolic la tricuspidă. *Foramen ovale* poate să se deschidă.

Hipoxia arterială cronică se va manifesta prin cianoză, hipocratism digital și policitemie. Hipocratismul se exprimă prin îngroșarea extremității degetelor cu unghii bombate, prin anevrisme arteriovenoase locale și creșterea țesutului conjunctiv. Atunci când hematocritul depășește 65%, pot apare tromboze cu trombocitopenie, fibrinoliză accelerată, scăderea fibrinogenului și prelungirea timpului de protrombină cu tulburări de hemostază.

Hipoxia cronică poate fi ușurată prin „poziția pe vine" *(squating)* pe care o iau copiii cu cianoză, ca în tetralogia Fallot sau transpoziția necorectată a marilor vase. Această poziție ameliorează saturația în O_2 prin creșterea fluxului pulmonar, reducerea fluxului dreapta-stânga și creșterea întoarcerii venoase. Crizele hipoxice cu hipercianoză sunt consecința agravării temporare a hipoxiei prin creșterea rezistenței vasculare pulmonare, scăderea rezistenței vasculare periferice, creșterea obstrucției la tractul de golire a VD și boala vasculară pulmonară. Aceste modificări duc la crize convulsive, dispnee, pierderea conștienței, hipercianoză și respirație dificilă și chiar la deces. Combaterea lor se face cu oxigen, bicarbonat de sodiu, metoxamină, neosinephrină, poziție pe vine și propranolol.

Pacienții cu cianoză cronică și poliglobulie pot să prezinte accidente vasculare cerebrale sub formă de tromboze, embolii sau hemoragie.

Embolismul este de „tip paradoxal" prin șunt dreapta-stânga, având la origine o tromboză venoasă. Când embolismul cerebral este infectat poate apărea un abces cerebral.

2. **Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP) și boala pulmonară vasculară obstructivă.** HTP apare în multe BCC prin următoarele mecanisme: 1. *Creșterea fluxului sanguin pulmonar* prin șunturi stânga-dreapta și modificări în arterele pulmonare. 2. *Hipertensiunea venoasă pulmonară* prin leziuni la cordul stâng: SAo, coarctație Ao, stenoză mitrală, stenoze venoase pulmonare, cor triatriatum. 3. *Persistența circulației pulmonare fetale* cu hipertensiune pulmonară. 4. *Factori adiționali* ca: hipoxia, acidoza, hipoventilația, duc la creșterea tonusului vascular pulmonar și a circulației bronșice.

Următoarele BCC evoluează mai frecvent cu HTP: DSA larg, DSV, PCA, canal A-V, transpoziție a marilor vase, trunchi arterial, ventricul unic și altele. HTP se însoțește un timp de îngroșarea mediei, proliferarea intimei, hialinizare, leziuni angiomatoase, leziuni plexiforme și mai rar necroză a mediei, constituind boala pulmonară vasculară obstructivă. În hipertensiunea pulmonară cronică sunt descrise șase grade de modificări histologice și morfologice (Heath, Edwards). Rezistența vasculară pulmonară este direct proporțională cu gradul de scădere a presiunii de-a lungul patului vascular și este invers proporțională cu gradul fluxului sanguin. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) normală este

sub 3 unități internaționale pe m^2, iar raportul rezistența vasculară pulmonară/ rezistența vasculară sistemică sub 0,2 este considerat normală. Un raport 0,7 și o RVP peste 11–12 unități/m^2 indică hipertensiune pulmonară severă și constituie o contraindicație de operație la pacienți cu BCC și șunturi.

Este prezentă uneori la copii cu șunturi largi o HTP hiperkinetică, cu un tonus vascular crescut la fluxul sanguin pulmonar exagerat. Fluxul pulmonar crescut și hipertensiunea arterială pulmonară se însoțesc de modificări ale arterelor pulmonare clasificate în șase grade de Heath și Edwards: Gr. I – hipertrofia mediei arterelor pulmonare mici. Gr. II – proliferarea celulară a intimei de tip eccentric și concentric, cu îngroșarea pereților și uneori ocluzia vaselor. Gr. III – fibroza intimei cu ocluzii ale arteriolelor și arterelor mici. Gr. IV – dilatații arteriolare, leziuni plexiforme, proliferarea endoteliului și tromboze. Gr. V – subțierea și fibroza mediei cu dilatații ale pereților. Gr. VI – necroză fibrinoidă a mediei cu inflamație și țesut granulomatos perivascular. Acest stadiu apare rar în BCC.

Manifestările clinice ale HTP sunt numeroase (vezi cap. „Hipertensiunea pulmonară“). Defectele cu șunt inversat pot fi precizate prin date clinice și prin Eco-B și Eco-Doppler. Aprecierea rezistenței vasculare pulmonare se face prin cateterism ca și gradul reversibilității sale prin O_2 sau substanțe farmacologice – tolazolin. Angiografia vaselor pulmonare periferice și biopsia pulmonară pot aduce date directe utile. Este de dorit a opera acești pacienți, obișnuit copii, mai de timpuriu, înaintea apariției HTP severe. În general sarcina este contraindicată, deoarece mortalitatea maternă și fetală este crescută. Administrarea de O_2 și evitarea inhalării de anestezice la naștere ca și nașterea pe cale naturală sunt recomandări utile. Sunt contraindicate la aceste paciente anticoncepționalele orale, deoarece favorizează trombozele pulmonare.

La bolnavii cu cianoză sau fără HTP, pot apărea însă și alte complicații sau fenomene.

3. **Hemoptiziile** pot apărea cu o intensitate variată prin boală vasculară pulmonară obstructivă, circulație bronșică exagerată sau congestie venoasă pulmonară.

4. **Insuficiența cardiacă congestivă.** Este o complicație frecventă la 1/5 din persoanele sau copiii cu BCC, instalându-se rapid și progresiv după naștere. Majoritatea BCC evoluează spre insuficiență cardiacă, dar în special: CAo, atrezia Ao, TMV, trunchi arterial, ventricul stâng hipoplazic, regurgitație Ao, mitrală sau tricuspidiană, canal AV, DSV, PCA. Insuficiența cardiacă poate fi favorizată de aritmii, pneumonii, anemie, endocardită și cardiomiopatii.

Datele clinice în insuficiența cardiacă sunt influențate de mecanismul fiziopatologic principal prezent la BCC cauzală: suprasarcină de volum, obstrucții la fluxul arterial sistemic sau rezistență vasculară pulmonară crescută. Simptomele observate sunt: alimentație dificilă, polipnee, dispnee, oboseală, respirație șuierătoare, cianoză sau paliditate. Datele fizice notate sunt: piele rece, umedă, polipnee, raluri umede, revărsate pleurale sau pericardice, cardiomegalie, zgomote de galop, tahicardie, puls alternant, distensia venelor, hepatomegalie, edeme și debit urinar scăzut. Examenele ECG, ECO, Rx și de laborator aduc date deosebit de utile. Metodele de tratament în insuficiența cardiacă în BCC la nou-născuți și copii sunt sintetizate în tabelul XI.

Aceste metode sunt aplicate în funcție de afecțiune, de severitatea insuficienței cardiace, vârsta pacientului și răspunsul la tratament.

5. **Endocardita infecțioasă** se întâlnește mai frecvent în TF, DSV, stenoză aortică și PCA, la o vârstă medie de 12 ani. Germenii cauzali cei mai frecvenți sunt streptococul și stafilococul. Supraviețuirea la un tratament corespunzător este de 75–80%. Tratamentul chirurgical este indicat în caz de lipsă de răspuns la tratament, adesea în endocardite cu stafilococ și fungi, la apariția insuficienței cardiace și în embolismul major. Profilaxia endocarditei infecțioase este necesară și în BCC.

6. **Tulburări ale echilibrului acido-bazic** apar în BCC severe cu cianoză, insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și șunturi stânga-dreapta sau dreapta-stânga. La aceste cazuri se produce acidemie respiratorie sau metabolică, hipoxie, hipocapnie, hiperventilație și un dezechilibru ventilație/perfuzie.

7. **Întârzierea în creșterea** în BCC severe se exprimă prin reducerea greutății și înălțimii. La bolile cu insuficiență cardiacă influența este mai mare asupra greutății, iar la cele cu cianoză efectul este egal atât asupra greutății cât și a înălțimii. Numeroși factori influențează creșterea în BCC: anorexia, hipoxia, acidoza, insuficiența cardiacă, reducerea alimentației, malabsorbția, infecțiile, hipermetabolismul etc. Tratamentul chirurgical realizat la timp, în primii 2 ani de viață, permite o creștere normală și o dezvoltare psihică adecvată.

8. **Intoleranța la efort.** În BCC severe intoleranța la efort este manifestă la copilul mic prin reținerea de la supt și alimentație, apariția de dispnee și cianoză la mici eforturi. Datorită tulburărilor copiii au tendința de a evita eforturile, iar cei cu cianoză frecvent iau poziția „pe vine". Ulterior, părinții exagerează prin limitarea activităților fizice. Acestea sunt necesare în raport cu afecțiunea, severitatea și capacitatea la efort apreciată la nevoie prin testare.

Corectarea anomaliilor la timp constituie cea mai rațională măsură de recăpătare a capacității de efort cât mai aproape de normal.

9. **Durerile toracice** pot fi sub formă de angină pectorală (anomalii coronare, SAo, SP, HTP, prolaps VM) sau generate de pericardită și factori extracardiaci (anxietate, costocondrită, dureri musculo-scheletale).

10. **Sincopele** pot apărea în următoarele condiții: aritmii (TF, SAo), HTP, bloc A-V, mixom și altele.

11. **Moartea subită** apare mai rar în BCC; este semnalată în aceleași situații care produc sincope.

EXAMENUL BOLNAVULUI CU BCC

Este deosebit de important a obține un istoric complet de la pacient și părinți. Se va efectua un examen fizic complet, insistând asupra palpării zonei cardiace, precum și asupra auscultației atente cardiace și vasculare. Datele clinice și cele oferite de examenele Rx, ECG și mai recent ecografia în modurile M și 2D, ECO-Doppler aduc date deosebit de valoroase pentru diagnosticul și severitatea leziunii. Cateterismul și cardioangiografia sunt efectuate la bolnavii cu BCC mai severe la care se are în vedere o intervenție chirurgicală, o valvuloplastie sau angioplastie (tabelul VI). Metodologia de diagnostic variază la nou-născut, copil și adult (tabelele VII, VIII, IX).

TABELUL VI

Metode de diagnostic

A. Examenul clinic: istoric pacient, familie
datele fizice
evoluția
B. Examene curente, neinvazive
1. Ex. Rx. cord-pulmon
2. ECG
3. Fonocardiograma – curbe puls
4. Determinări gaze, pH, PCO_2, PO_2
5. ECO-M, -2D
ECO-Doppler
C. Examene neinvazive selectate
1. RMN
2. Cardioangiografie nucleară
3. TC
4. Angiografie digitală
D. Cateterism, cardioangiografie

TABELUL VII

Diagnosticul BCC la făt

Riscul transmiterii genetice – consult genetic
Părinți cu BCC – Copii
Tipul BCC
Modul transmiterii
ECG făt: bloc A-V congenital
ECO-2D: Ex. obstrucție VS
ECO-Doppler
Volum flux VM, VT
Debit cardiac făt
Amniocentesis, vili corionici
Măsuri: întrerupere sarcină (?)
intervenții la naștere

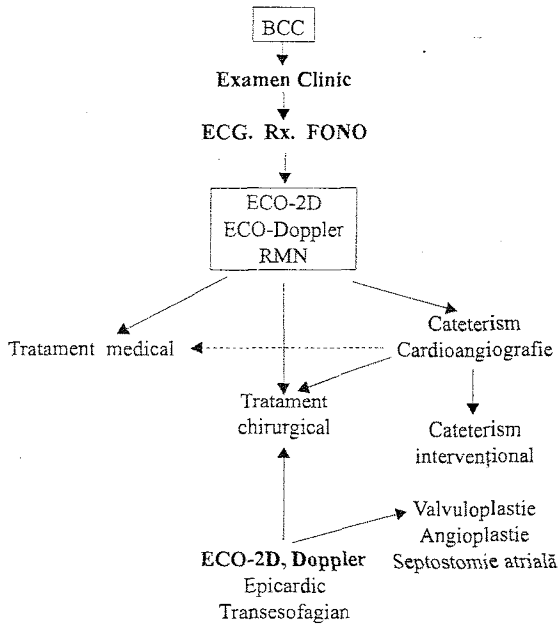
TABELUL VIII

Diagnosticul la nou-născuți, copii

ECO-2D, Doppler: copii cu cianoză, ICC, hipoxie, *screening*
RMN: vase, metodă complementară
Intervenții chirurgicale: date ECO-2D, Doppler
Cateterism: cazuri complexe
anomalii coronare
Cateterism intervențional
Septostomie atrială
Valvuloplastie
Angioplastie
Proceduri închidere canale, defecte
Embolizare

TABELUL IX

Algoritm de diagnostic şi tratament în BCC



CLASIFICAREA BCC

Criteriile folosite în clasificarea BCC sunt clinice, hemodinamice şi radiologice. Un prim criteriu este prezenţa sau absenţa cianozei, iar al doilea criteriu este prezenţa sau nu a unui şunt.

Utilă diagnosticului clinic este clasificarea (tabelul X) care dă răspunsuri la următoarele întrebări:

TABELUL X

Clasificarea bolilor cardiace congenitale
(modificat după J.K. Perloff)

A. **Boli cardiace necianogene cu şunt stânga-dreapta**
   I. Şunt la nivel atrial:
      1. Defect septal atrial (DSA)
      2. Canalul A-V parţial sau complet
      3. Atriu unic
      4. Comunicare VS-AD

II. Şunt la nivel ventricular: 1. Defect septal ventricular (DSV)
2. Ventricul unic

III. Şunt la nivelul aortă-pulmonară: 1. Persistenţa canalului arterial (PCA)
2. Fereastra aorto-pulmonară

IV. Şunturi la nivele multiple: 1. Trunchi arterial comun
2. DSV cu DSA
3. DSV cu PCA

V. Şunt rădăcina aortei-cord drept: 1. Anevrism sinus Valsalva rupt
2. Fistulă coronară arterio-venoasă
3. Originea coronarei stângi din artera pulmonară

B. **Boli cardiace congenitale necianogene fără şunt**

I. *Malformaţii ale cordului stâng*
1. Obstrucţii la nivelul AS: a. Stenoza mitrală
b. Stenoze vene pulmonare
c. Cor triatriatum
2. Insuficienţa mitrală, variate malformaţii
3. Stenoza aortică
4. Cord stâng hipoplazic
5. Insuficienţa aortică
6. Valvă aortă bicuspidă
7. Coarctaţie aortică

II. *Malformaţii ale cordului drept*
1. Stenoze pulmonare (SP)
2. Insuficienţa valvulară pulmonară, absenţa valvei pulmonare
3. Dilataţia idiopatică a arterei pulmonare
4. Boala Ebstein

C. **Boli cardiace congenitale cianogene**

I. *Flux pulmonar scăzut sau normal*
1. Tetralogia Fallot
2. Atrezie tricuspidiană
3. Boala Ebstein cu DSA
4. Stenoză pulmonară cu DSA (trilogia Fallot)
5. Transpoziţia marilor artere cu SP
6. Fistulă arterio-venoasă pulmonară

II. *Flux pulmonar crescut*
1. Trunchi arterial
2. Transpoziţia completă a marilor artere necorectată
3. Transpoziţia corectată a marilor vase (cu DSA sau DSV)
4. Dublă ieşire a VD (tip Taussig-Bing)
5. Ventricul stâng cu dublă ieşire
6. Întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială sau totală
7. Ventricul unic
8. Atriu comun

D. **Generale**
1. Malpoziţii cardiace
2. Malformaţii vasculare
3. Bloc A-V congenital

E. **Sindroame în BCC**

---

1. Este pacientul cianotic sau acianotic?
2. Malformaţia este la cordul drept sau stâng şi care este ventriculul dominant?
3. Fluxul sanguin pulmonar este crescut, normal sau scăzut?
4. Este prezentă sau nu HTP?

TABELUL XI

Tratamentul insuficienței cardiace în BCC

A. **Repaus și sedare**
B. **Administrare de O_2**
C. **Dieta alimentară cu scădere NaCl**
D. **Tratament farmacologic**
I. *Diuretice:* – Furosemid i.v. 1 mg/kg; oral 2–6 mg/kg/zi
– Hidroclorotiazidă oral 2–5 mg/kg/zi
– Acid etacrinic i.v. 1 mg/kg; oral 2–3 mg/kg/zi
– Spironolactonă oral 1–3 mg/kg/zi
– Triamteren oral 2–4 mg/kg/zi
II. *Digitală* (Digoxin) la nou-născuți și primul an*
1. Digitalizare acută 30–35 mcg/kg i.v. doză totală
2. Tratament de întreținere 5–10 mcg/kg i.v. la 12 ore
oral: 0,010 mg/kg/zi (nou-născut)
0,007–0,004 mg/kg (10 ani)
III. *Agenți inotropi nedigitalici*
1. Dopamină 2–20 mcg/kg/min i.v.
2. Dobutamină 2–10 mcg/kg/min i.v.
3. Noradrenalină 0,05–0,5 mcg/kg/min i.v.
4. Isoproterenol 0,05–0,5 mcg/kg/min i.v.
5. Amrinonă (adulți) 40 mcg/kg/min i.v. 1 oră
IV. *Vasodilatatoare*
1. Nitroglicerină 0,5–20 mcg/kg/min i.v.
2. Hidralazină 1,5 mcg/kg/min i.v.; 0,25 mg/kg×4/zi oral
3. Nitroprusiat de Na 0,5–8 mcg/kg/min i.v.
4. Captopril 0,1–0,4 mcg/kg/doză la 6–24 ore
5. Prazosin 0,05–0,10 mcg/kg 4/zi; 0,05–0,10 mg/kg 4/zi
V. *Dializă peritoneală*
VI. *Corecție anemie, hipoxie, hipoglicemie, hipocalcemie, infecții pulmonare*
E. **Intervenții chirurgicale**
F. **Valvuloplastie în stenoze valvulare congenitale, angioplastie în C.Ao.**

* Toxicitate: nivel digoxin ser >3 ng/ml nou-născut; >2 ng/ml copil

Este deosebit de important a avea în vedere că BCC se manifestă în intervalul de la naștere la viața adultă, iar la unele tipuri de BCC se produc treceri de la o formă acianotică la cea cianotică (sindromul Eisenmenger) prin apariția unei HTP. BCC ce se pot complica cu sindromul Eisenmenger sunt șunturile la nivel atrial (DSA, TMV cu DSA, atriu comun), la nivel ventricular (DSV, ventricul unic, TMV cu DSV, canal AV) și la nivel aortic (PCA, trunchi arterial, fereastră Ao, atrezie pulmonară cu DSV și vase bronșice largi).

Sunt BCC la care supraviețuirea este frecventă (SAo, DSA, PCA, SP, TF, TMV corectată, boala Ebstein) în timp ce la altele supraviețuirea este redusă (TMV, atrezia tricuspidiană, canalul A-V, trunchiul arterial, anomalii coronare).

La copii și adulți se întâlnesc BCC vindecate prin corectare naturală (închiderea spontană a DSV și DSA) și prin intervenții chirurgicale sau valvuloplastii-angioplastii și închiderea șunturilor prin variate procedee. În schimb, există în populație un număr semnificativ de pacienți cu BCC nevindecate: DSV, DSA, SP, valvă aortică bicuspidă, sindrom Eisenmenger, TF, PCA, CAo și altele, la care este necesar numai un control periodic sau tratament medical și, la nevoie, chirurgical.

Urmărindu-se clasificarea consemnată în tabelul X, vor fi prezentate, în continuare, BCC mai frecvente – la copii sau adulți – sau care au o importanță particulară sub aspect diagnostic, evolutiv și terapeutic.

A. BOLI CARDIACE CONGENITALE CU ŞUNT STÂNGA-DREAPTA

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL (DSA)

Definiție. DSA este o comunicare printr-un defect congenital la nivelul septului interatrial. Trebuie diferențiat DSA de *foramen ovale* potențial deschis la adult (35%). Prevalența este crescută atât la copii cât și la adulți (38,4% din BCC), fiind mai mare la femei. Este cea mai frecventă BCC la adulți întâlnită la noi în țară. Apare printr-o transmitere multifactorială, dominant autosomală la DSA asociat cu bloc A-V sau cu sindromul Oram-Holt și recesiv la asocierea cu sindromul Ellis van Crefeld.

MORFOPATOLOGIE

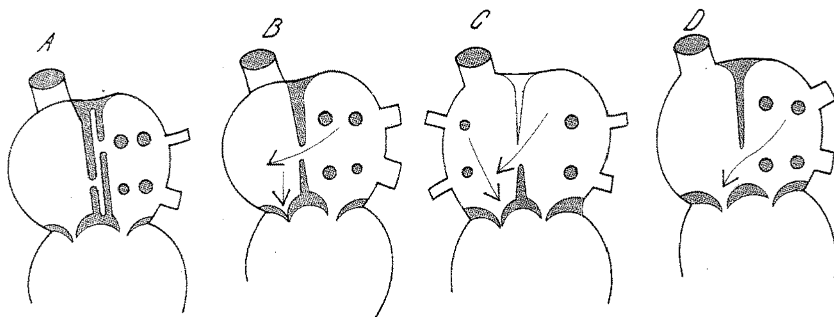


Fig. 3. – DSA: A. *Foramen ovale;* B. *Ostium secundum;* C. *Ostium secundum* cu întoarcere venoasă; D. *Ostium primum.*

Sunt descrise următoarele tipuri anatomice (fig. 3):

1. Defect la *fosa ovalis,* tip *ostium secundum;* este cel mai frecvent (75–80%).

2. Defect superior de *fosa ovalis,* tip sinus venos (6%). Se asociază frecvent cu deschiderea uneia sau mai multor vene pulmonare din plămânul drept în AD sau în vena cavă superioară.

3. Defect inferior de fosa ovală, *tip ostium primum* (20–25%). Este uneori un tip parțial de canal AV comun. Este situat adiacent de valvele mitrale și tricuspide care sunt afectate sau formează o singură valvă comună în formă de canal A-V comun complet.

4. Defect posteroinferior de fosă ovală, cu două variante: absența sinusului coronar, deschiderea venei cave superioare în AS.

Modificările anatomice ce pot fi generate de DSA sunt dilatarea VD, a AD și dilatația trunchiului arterei pulmonare. La apariția HTP se constată hipertrofia ventriculului drept și leziuni vasculare pulmonare.

FIZIOPATOLOGIE

Șuntul este obișnuit stânga-dreapta, de la AS la AD. Mărimea șuntului depinde de dimensiunea defectului, de complianța VD și de relația dintre rezistența vasculară pulmonară și cea sistemică.

Într-un DSA sub 2 cm^2 se notează o presiune în AS mai mare cu 3 mmHg față de AD, iar la un orificiu peste 2 cm^2 presiunile în cele două atrii sunt egale. Direcția șuntului stânga-dreapta se menține, deoarece AD este mai distensibil ca cel stâng, valva tricuspidă este mai largă și complianța VD este mai crescută. Când fluxul prin valva tricuspidă este crescut apare un suflu diastolic, iar la valva pulmonară un suflu sistolic.

În DSA cu șunt moderat sau semnificativ crescut, la majoritatea pacienților se menține un flux pulmonar crescut și o rezistență vasculară pulmonară redusă. Șuntul este mic când relația între debitul pulmonar și cel sistemic este sub 2:1 și crescut când este peste 2:1. La un număr redus de cazuri se produce o creștere a rezistenței vasculare pulmonare cu HTP, reducerea șuntului și inversarea acestuia, constituind sindromul Eisenmenger. Insuficiența cardiacă congestivă este rară la copii și mai obișnuită la adulți. A fost semnalată și o insuficiență a ventriculului stâng prin reducerea complianței VS, cu șunt crescut stânga-dreapta și asocierea uneori la adulți a cardiopatiei ischemice, a hipertensiunii arteriale sau a unor valvulopatii. Asocierea DSA cu stenoza mitrală (sindrom Lutembacher) sau cu prolapsul valvei mitrale duce la accentuarea șuntului stânga-dreapta.

TABLOU CLINIC

Majoritatea copiilor cu DSA sunt asimptomatici, rar la această vârstă survin simptome induse de insuficiența cardiacă, infecții pulmonare, aritmii și HTP. La adulții cu DSA apar mai frecvent simptome datorită insuficienței cardiace (dispnee, oboseală) și mai rar prin hipertensiune pulmonară cu șunt bidirecțional sau dreapta-stânga (dispnee, oboseală, cianoză, dureri toracice, hemoptizii) și prin aritmii atriale (palpitații sau sincope).

Datele examenului fizic. Adesea copiii și adulții cu DSA sunt slabi și au toracele stâng proeminent anterior. În caz de HTP la palpare pulsează VD și artera pulmonară parasternal în stânga. *La auscultație* se notează: zgomotul 1 normal parasternal sau clivat; zgomotul 2 întărit, clivat larg și fix cu respirația în focarul pulmonar; zgomotul de închidere al tricuspidei întărit; suflu sistolic gradul 2–3, parasternal în spațiul 3–4, generat de defect; uneori suflu sistolic tip ejecție în focarul pulmonarei și suflu diastolic scurt în focarul tricuspidian, datorită debitului sanguin crescut (fig. 4).

În DSA tip *ostium primum* se poate asocia suflu sistolic de insuficiență mitrală sau suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană. În caz de sindrom

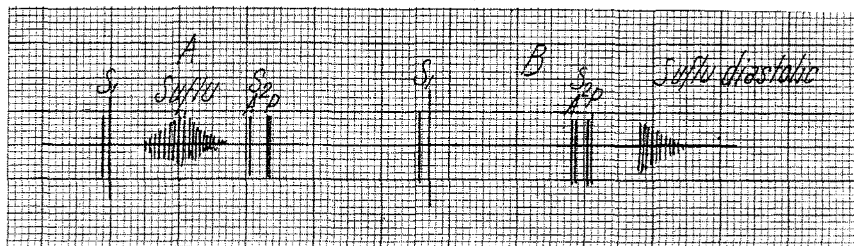


Fig. 4. – DSA, zgomote, sufluri. A. Zona pulmonară; B. Zona tricuspidei.

Eisenmenger cu inversarea şuntului de la dreapta la stânga apare cianoză, hipocratism, se reduce suflul sistolic, ca şi clivarea S_2, se accentuează S_2 la pulmonară, apare un clic de ejecţie pulmonară, cu suflu diastolic de insuficienţă valvulară pulmonară, suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană şi zgomotul 3 sau 4 (galop) al VD. Se pot nota şi date fizice ale unor boli asociate, ca stenoza mitrală (sindrom Lutembacher), prolapsul valvei mitrale, stenoza pulmonară, leziuni valvulare aortice sau mitrale.

EXPLORĂRI

Examenul ECG poate sugera diagnosticul de DSA printr-un aspect de bloc de ramură dreaptă (rSr, rSR în V_1), tipul *ostium primum* prin axa QRS la

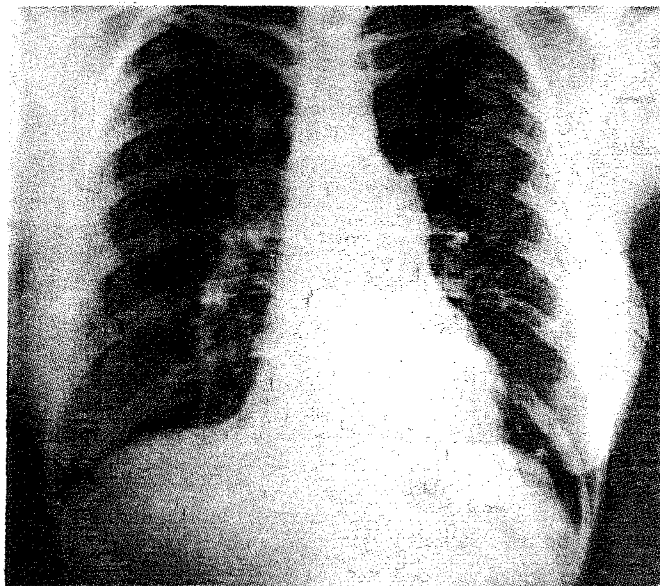


Fig. 5. – Rx. DSA *ostium secundum.*

stânga, uneori cu interval P-R prelungit şi hipertensiunea pulmonară sau sindromul Eisenmenger prin aspectul de hipertrofie a ventriculului drept. Aritmiile atriale (fibrilaţie atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară) sunt relativ frecvente.

Examenul radiologic pulmonar indică dilatarea arteriei pulmonare, hipervascularizaţie pulmonară cu dilatarea AD şi uneori a VD. AS nu este dilatat. În caz de HTP, artera pulmonară este dilatată şi câmpurile pulmonare periferice sunt cu vascularizaţie redusă (fig. 5).

Examenul ecografic, în modul M indică dilatarea VD, o mişcare paradoxală a septului interventricular şi un prolaps al valvei mitrale la aproximativ 20% din DSA tip *ostium secundum*. În modul 2D se evidenţiază direct defectul interatrial în 90% din cazuri. Eco de contrast prezintă un fenomen de spălare în caz de şunt stânga-dreapta şi o imagine directă în AS în caz de şunt dreapta-stânga. Eco-Doppler color, pulsatil oferă date privind dimensiunea şuntului şi regurgitaţia mitrală asociată (fig. 6).

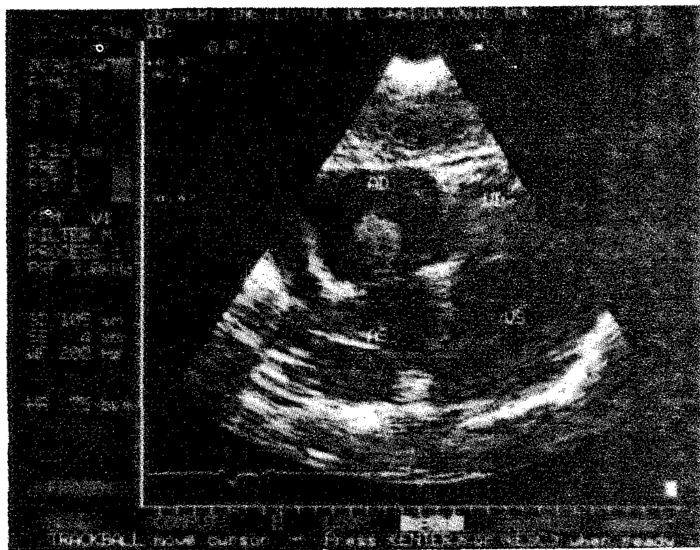


Fig. 6. – DSA. Ex. Eco-Doppler. Flux AS→AD.

Examenul radionuclear identifică, de asemenea, prezenţa unui şunt cardiac prin prezenţa a două unde ce indică recirculaţia substanţei.

Cateterismul cardiac şi cardioangiografia precizează defectul prin trecerea cateterului prin defect şi sugerează localizarea şuntului prin creşterea presiunii O_2 în AD ca şi prin injectarea substanţei de contrast în AS. Presiunile în VD şi AP pot fi normale sau crescute. Se calculează raportul dintre debitul pulmonar mai crescut faţă de cel sistemic la şunturile mari. Apariţia unui gradient până la 20 mmHg prin tractul de golire a VD este generată de creşterea fluxului. Se precizează asocierea de conexiuni venoase pulmonare anormale la AD, un sindrom Eisenmenger cu inversarea şuntului şi anomalii sau alte leziuni asociate.

FORME CLINICE DE DSA

Sunt cunoscute DSA *ostium secundum*, DSA *ostium primum*, canalul A-V complet, DSA asociat cu întoarcerea venoasă anormală în VD, comunicarea VS-AD şi sindromul Lutembacher. Drenajul venos pulmonar anormal parţial sau complet este o anomalie distinctă ce se poate asocia cu DSA.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al DSA, clinic se realizează mai greu în primii ani, ulterior, însă, când DSA este cu flux mare este suspectat, diagnosticat şi confirmat prin explorările neinvazive, în primul rând prin Eco-2D. La cazuri cu complicaţii, HTP, leziuni asociate, este indicată explorarea invazivă în vederea unei intervenţii chirurgicale.

Diagnosticul diferenţial al DSA se face cu suflurile sistolice inocente, sindromul hiperkinetic, stenoza pulmonară, dilatarea idiopatică a arterei pulmonare, DSV, conexiune venoasă pulmonară anormală, *foramen ovale* deschis şi PCA la copii.

EVOLUŢIA, PROGNOSTICUL ŞI COMPLICAŢIILE ÎN DSA

Majoritatea pacienţilor în copilărie sunt *asimptomatici*. La aproximativ 50%, defectul se închide înainte de un an. *Insuficienţa cardiacă* apare rar în copilărie şi mai frecvent la adulţi în decada a cincea şi şasea. După 30–40 ani majoritatea persoanelor cu DSA devin simptomatici. *HTP cu boală pulmonară vasculară* obstructivă complică evoluţia la 30% din adulţii cu DSA. Evoluţia e mai severă la o rezistenţă vasculară pulmonară >15 u/m^2 şi mai ales la femei. *Durata medie de viaţă* este de 36 ani. Prognosticul este mai bun la DSA *ostium secundum*. Sarcina este bine tolerată la DSA necomplicat, dar la HTP asociată mortalitatea maternă este până la 50%.

Complicaţiile mai importante la bolnavii cu DSA sunt: HTP, sindromul Eisenmenger, aritmiile atriale (fibrilaţia atrială, flutterul atrial), insuficienţa cardiacă, emboliile şi trombozele pulmonare, emboliile paradoxale, abcesul cerebral, infecţii pulmonare, hemoptizii. Complicaţiile sunt de obicei cauze de deces la aceşti bolnavi.

TRATAMENT

Profilaxia DSA are loc prin îndepărtarea factorilor de mediu generatori de BCC la gravide. Copiii şi tinerii asimptomatici vor fi controlaţi anual.

Profilaxia endocarditei infecţioase în DSA este indicată în special în cazul asocierii cu prolapsul sau cleftul valvei mitrale.

Tratamentul medical vizează în primul rând complicaţiile şi în special infecţiile pulmonare, insuficienţa cardiacă şi aritmiile.

Tratamentul chirurgical constă în sutura sau închiderea defectului cu un petec de dacron; el este indicat, de preferat, la copiii între 3–6 ani; la persoanele cu un raport al fluxului pulmonar faţă de cel sistemic de >2:1 dar şi la >1,5:1;

la cei cu HTP şi rezistenţă pulmonară <15 u/m^2 şi la cei cu insuficienţă cardiacă şi peste 60 de ani. Închiderea defectelor se face cu un petec de pericard sau de dacron şi prin sutură în cazul unui DSA tip *ostium secundum*.

Rezultatele operatorii sunt excelente, mortalitatea fiind la copii şi tineri sub 1%, iar la vârstnici în jur de 6%. Intervenţia se poate face fără cateterism când sunt date clare clinice şi de explorări neinvazive (Eco, izotopi), în absenţa de afecţiuni asociate şi HTP marcată.

Defectul se poate închide şi fără intervenţie chirurgicală, cu o proteză cu dublu disc prin cateter. În caz de sindrom Eisenmenger se va realiza un tratament de reducere a HTP şi nu se va efectua o intervenţie de închidere a defectului. Transplantul de cord-pulmon va fi o ultimă soluţie la aceşti pacienţi.

Unii bolnavi pot să prezinte după intervenţii aritmii atriale şi un grad de disfuncţie a VD şi a VS.

DEFECTE ALE CANALULUI ATRIOVENTRICULAR COMUN

Anomalia constă într-un defect al septului atrial jos situat cu cleft (despicătură) al valvei mitrale, uneori cleft al valvei tricuspide şi un defect ventricular sus situat.

Sunt descrise două tipuri anatomice principale:

a. *Tipul parţial* constă într-un DSA *ostium primum* asociat cu un cleft (despicătură) al valvei mitrale şi o adeziune a valvei mitrale la septul interventricular prevenind o comunicare interventriculară.

b. *Tipul complet* este constituit dintr-o comunicare comună interatrială şi interventriculară şi un singur orificiu comun atrioventricular în locul celor două orificii, mitral şi tricuspidian, cu o valvă atrioventriculară comună cu două cuspe, una anterioară şi alta posterioară.

Au fost descrise *3 subtipuri:* A, B, C (Rastelli).

Canalul AV comun se asociază frecvent (35%) cu alte anomalii: SP, TF, polisplenie, venă cavă superioară stângă, sindrom Down şi altele.

Fiziopatologia este dominată de comunicările septale la nivel atrial şi ventricular cu flux pulmonar crescut, de regurgitaţiile mitrale şi tricuspidiene şi la unele cazuri de un şunt VS-AD.

Frecvent apare insuficienţa cardiacă, iar la unele cazuri HTP prin flux pulmonar crescut şi instalarea bolii pulmonare vasculare obstructive.

Tabloul clinic este mai sever decât în DSA, datorită insuficienţei cardiace (apărând relativ timpuriu) (60%), întârzierii în dezvoltare, hipertensiunii pulmonare, infarctelor pulmonare şi uneori endocarditei infecţioase. Evoluţia este mai favorabilă la tipul incomplet.

Examenul fizic evidenţiază, în afara datelor de la DSA, sufluri sistolice (datorită regurgitaţiei mitrale şi tricuspidiene), zgomot 3, suflu diastolic la apex şi suflu sistolic prin DSV.

Examenul ECG prezintă un ax QRS la stânga şi aspecte de hipertrofie biatrială şi hipertrofie biventriculară în forma completă.

La apariţia HTP survine hipertrofia ventriculară dreaptă.

ECO-2D indică DSA, DSV, cleft al valvei mitrale, ataşarea valvei mitrale de sept, două orificii sau un orificiu A-V, o valvă anterioară şi una posterioară

şi regurgitaţii mitrale sau tricuspidiene la Eco-Doppler, cu îngustarea tractului de golire a VS (fig. 7, 8).

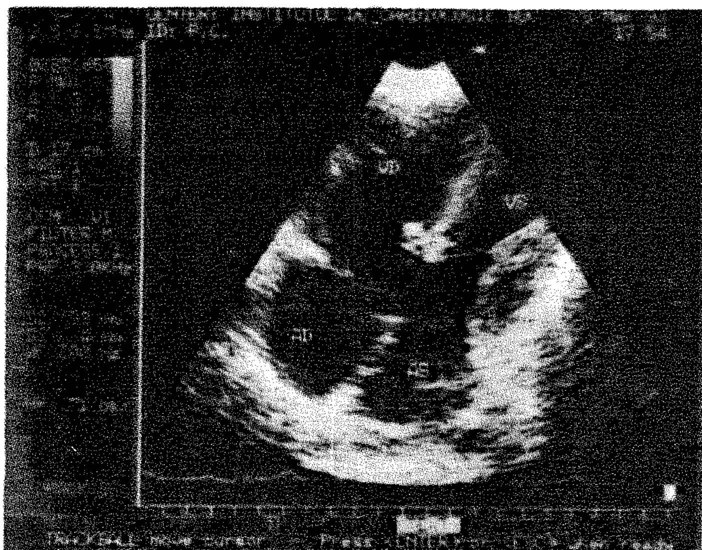


Fig. 7. – Canal A–V parţial. Eco-2D incidenţă apicală, comunicare interatrială tip *ostium primum* cu comunicare interventriculară înaltă. Se menţin orificiile mitrale şi tricuspidiene.

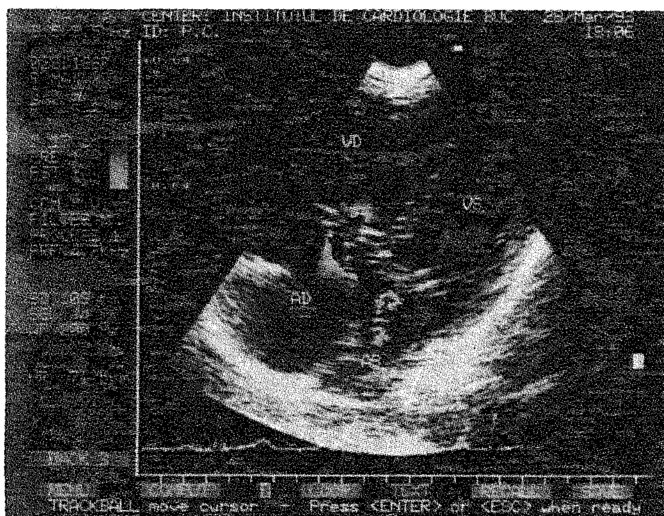


Fig. 8. – Canal A-V parţial Doppler color, comunicare interatrială jos situată cu insuficienţă mitrală şi insuficienţă tricuspidiană.

Cateterismul cardiac confirmă comunicările DSA, DSV, VS-AD, regurgitațiile mitrale și tricuspidiene, iar la cardioangiografie se evidențiază o elongare a tractului de golire a VS în diastolă („aspect de gât de gâscă").

Determinarea presiunilor O_2 în AD, VD și a presiunilor în VD și AP este necesară.

Evoluția este mai favorabilă la canalul A–V parțial și este severă la canalul A–V total ce nu se închide spontan. Supraviețuirea este crescută la intervenții chirurgicale, la 5 ani și se mențin în viață aproximativ 90% din bolnavi.

Principalele complicații sunt insuficiența cardiacă și boala vasculară pulmonară obstructivă cu sindrom Eisenmenger.

Tratament. *Tratamentul medical* este necesar la apariția complicațiilor și în primul rând a insuficienței cardiace. Profilaxia endocarditei infecțioase se va menține toată viața.

Intervenția chirurgicală de corecție totală după 1 an este cu o mortalitate de 6–20% și cu o bună evoluție. În caz de insuficiență cardiacă severă este utilă operația paleativă de tip „banding", iar la obstrucția tractului de golire a VD sau stenoză pulmonară, tot cu caracter paleativ, se efectuează operația Blalock Tausig ce constă în realizarea unei comunicări între artera subclavie și artera pulmonară. Corecția chirurgicală completă este de preferat în primii ani de viață pentru o evoluție ulterioară favorabilă.

Sindromul Lutembacher este constituit de asocierea la DSA a stenozei mitrale obișnuit câștigată. Edemul pulmonar este obișnuit absent. Datele clinice asociază elemente generale de DSA și stenoza mitrală. Intervenția, când este indicată, trebuie să corecteze ambele leziuni.

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR (DSV)

Definiție. DSV este o comunicare între cei doi ventriculi. Este cea mai frecventă BCC. Localizarea este frecventă la nivelul septului membranos și paramembranos și mai rar la septul muscular. Incidența DSV la naștere este în jur de 2‰, iar printre BCC este izolat la 23% și asociat la încă 26% cu alte anomalii sau sindroame (Down, Turner).

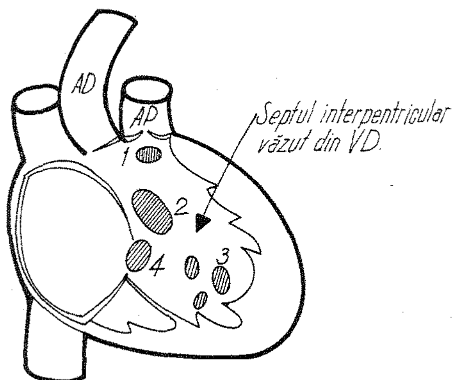


Fig. 9. – Tipuri de DSV: 1. Defect subarterial; 2. Defect perimembranos; 3. Defect tip muscular; 4. Defect la calea de intrare.

MORFOPATOLOGIE

Sunt descrise următoarele *tipuri anatomice*: 1. tip paramembranos (75%); 2. tip supracristal în zona conului (8%); 3. tip în zona canalului AV (4%); 4. tip în zona musculară, unice sau multiple (15–20%) (fig. 9).

În caz de defecte mici se asociază o leziune de jet pe peretele anterior al VD. Defectele mari se însoțesc de dilatarea arterei pulmonare, AS, a VS, VD și uneori o îngroșare endocardică. La șunturi mari pot apărea leziuni vasculare pulmonare ocluzive, care prin creșterea rezistenței vasculare reduc șuntul și scad dimensiunea camerelor, cu continuarea îngroșării endocardice.

DSV se asociază uneori cu CAo, DSA, PCA și insuficiențe valvulare. Insuficiența Ao, apare prin lipsa de suport a inelului aortic la DSV superioare.

FIZIOPATOLOGIE

Tulburările sunt în relație cu aria defectului și gradului rezistenței vasculare pulmonare (fig. 10). DSV după mărime se separă în următoarele grupe: a. $<0,5$ cm^2/m^2; b. $0,5-1$ cm^2/m^2; c. $\geqslant 1$ cm^2/m^2.

La dimensiunea sub 0,5 cm^2/m^2, șuntul este mic, presiunea O_2 în AD și VD nu este crescută, cordul drept nu este solicitat, pericolul endocarditei există, iar insuficiența cardiacă ar putea fi indusă de factori asociați, ca HTA sau cardiopatia ischemică.

Pacienții cu DVS cu dimensiunea între 0,5–1 cm^2/m^2 au un flux stânga-dreapta ce depinde nu numai de dimensiunea defectului dar și de complianța VD și rezistența vasculară pulmonară. Presiunea sistolică a VD este obișnuit <80% din cea sistemică. Șuntul poate crește circulația pulmonară față de cea sistemică de 1,5–3 ori. Poate apare astfel, la unele cazuri, HTP moderată și într-o anumită măsură o boală vasculară pulmonară care poate să reducă șuntul.

Un DSV cu dimensiuni peste 1 cm^2/m^2, duce la o comunicare liberă între cei doi ventriculi cu presiuni egale, atât la cei doi ventriculi cât și la nivelul Ao și AP. Funcțional există o singură cameră ventriculară cu două ieșiri, proporția de flux la nivelul celor două circulații depinzând de rezistențele vasculare la nivelul acestora. Închiderea spontană a DSV sau reducerea dimensiunii are loc frecvent înainte de 3 ani.

Copiii în primele 6 luni cu DSV larg și rezistență vasculară pulmonară (RVP) scăzută, prezintă mai frecvent insuficiență VS, edem pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă. La apariția insuficienței cardiace contribuie prematuritatea, anemia, infecțiile, aritmiile și alți factori. Creșterea RVP poate reduce fluxul pulmonar crescut și să prevină apariția insuficienței cardiace. Accentuarea RVP cu HTP reduce șuntul și-l poate inversa, ducând la complexul Eisenmenger cu cianoză și hipocratism digital. La unele cazuri cu DSV larg și flux crescut pulmonar apare o hipertrofie musculară, cu o stenoză infundibulară secundară a VD. În evoluție apare uneori și o insuficiență aortică, prin prolapsul unei valve aortice sau prin defect al țesutului valvular.

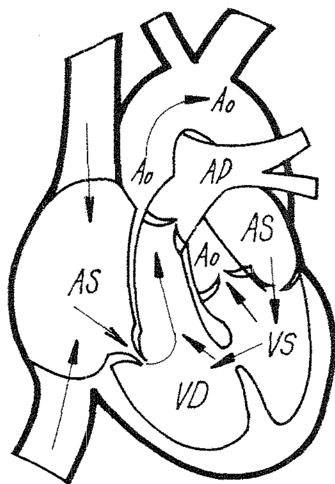


Fig. 10. – DSV. Flux VS→VD.

TABLOU CLINIC

În copilărie, pacienții cu DSV obișnuit sunt asimptomatici, rar apar tulburări sub forma insuficienței cardiace și a HTP. Majoritatea DSV mici se închid până la 3 ani și într-o proporție mai redusă până la 10 ani, iar cele medii sau mari își pot reduce dimensiunea. Dezvoltarea fizică a copiilor obișnuit este normală la defectele mici și medii.

La adulți, DSV mic este asimptomatic, iar cele largi se pot însoți de fenomene clinice legate de fluxul pulmonar crescut, insuficiență cardiacă, infecții pulmonare sau HTP.

Datele fizice depind de mărimea defectului. La DSV mici se constată un suflu holosistolic descrescând, de grad 2–4 pe marginea inferioară a sternului, uneori însoțit de freamăt, un zgomot 2 clivat la pulmonară și uneori suflu la mijlocul diastolei la apex. DSV medii și largi duc la cardiomegalie și au același suflu holosistolic de gradul 3–4, însoțit de freamăt, cu uruitură la mijlocul diastolei de grad 2–3 la apex, zgomot 3 la apex și suflu de ejecție la mijlocul sistolei în focarul pulmonarei.

În funcție de anumite forme evolutive și complicații se asociază simptome și semne generate de acestea. Insuficiența cardiacă apare la DSV larg și RPV redusă și se manifestă prin raluri pulmonare, hepatomegalie și edeme periferice. HTP și boala vasculară pulmonară se însoțesc de reducerea suflului sistolic, hipertrofia VD cu pulsatilitate parasternală, S_2 întărit, zgomot de ejecție la pulmonară, suflu diastolic la pulmonară (Graham-Still) și suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană. Apariția unei stenoze subvalvulare musculare secundare (8–15%) duce la apariția unui suflu cu aspect de ejecție în zona parasternală (spațiul II–III parasternal stâng).

Complexul Eisenmenger are loc la inversarea șuntului și se manifestă cu cianoză, poliglobulie, hipocratism, hemoptizii, dureri toracice; la examenul fizic se pot găsi: pulsație parasternală a VD, S_2 întărit, suflu sistolic mai redus și în prima parte a sistolei și suflu diastolic de insuficiență pulmonară (Graham-Still).

Endocardita infecțioasă apare la aproximativ 4% din cazuri, pe leziunea de jet sau în DSV cu insuficiență aortică secundară. La unele cazuri apare suflu diastolic de insuficiență aortică prin hernierea cuspei drepte a valvei aortice în defect, prin anomalie primară a valvei sau după o endocardită infecțioasă.

Explorări. La apariția complexului Eisenmenger se găsesc poliglobulie și hematocritul crescut.

Examenul ECG. În defectele mici ECG poate fi normală. În defectele medii și mari se notează axa QRS la stânga cu semne de HVS, hipertrofie biventriculară și biatrială. În caz de HTP sau complex Eisenmenger, axa QRS este deviată la dreapta cu hipertrofie a VD și AD.

Examenul Rx cardiopulmonar. La DSV mici se poate observa o discretă mărire a inimii, a AS și o accentuare a circulației pulmonare. La pacienții cu defecte largi, cordul este mărit, cu AS lărgit, arcul pulmonar este mărit, cu hipervascularizație pulmonară și artere pulmonare dilatate (fig. 11). La apariția HTP și constituirea complexului Eisenmenger artera pulmonară este lărgită, vascularizația pulmonară periferică este redusă și hilurile sunt largi.

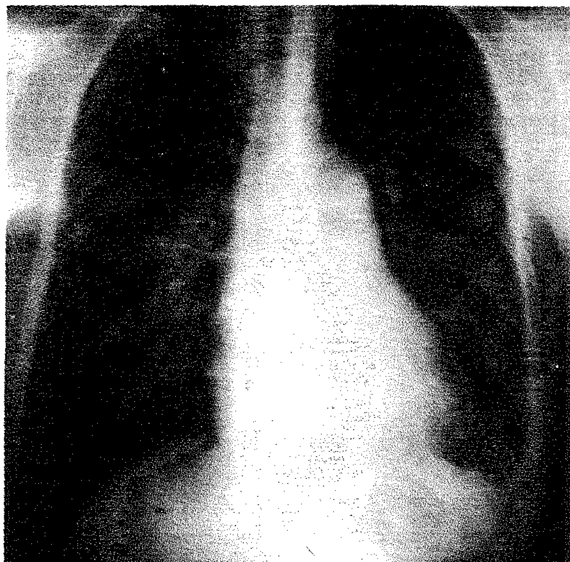


Fig. 11. – DSV cu dilatație AP și circulație pulmonară crescută.

Examenul Eco-M oferă date despre sept, cavități și raportul dintre AS/Ao. ECO-2D precizează direct defectul la aproximativ 40% din cazuri, localizarea și mărimea acestuia, dimensiunea camerelor și leziunile asociate (fig. 12). Eco-Doppler și Doppler color adaugă date privind mărimea, direcția șuntului,

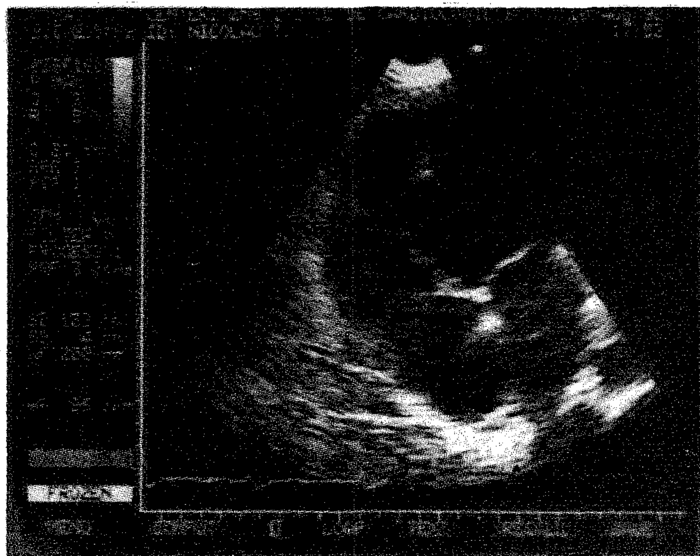


Fig. 12. – DSV. Eco-2D, secțiune apicală, 4 cavități, vizualizare, defect interventricular.

gradientul prin defect, presiunea sistolică în VD şi prezenţa de defecte multiple (fig. 13).

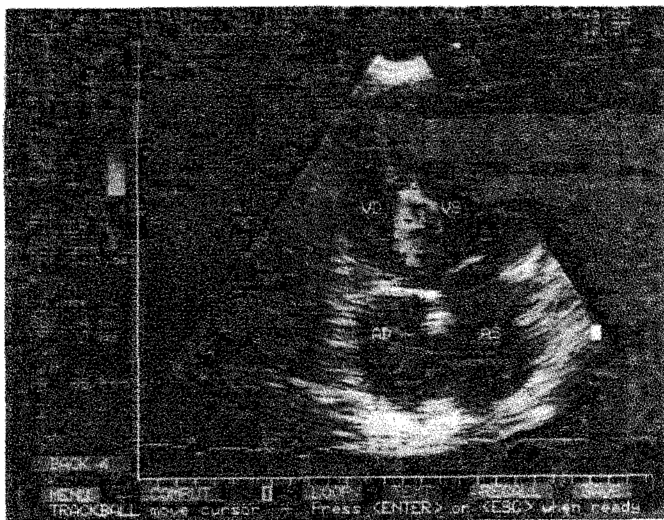


Fig. 13. – DSV, Doppler şunt VS → VD la nivelul septului.

Cateterismul şi cardioangiografia asigură diagnosticul anatomic şi funcţional al DSV, identificând creşterea pO_2 în VD, trecerea cateterului prin defect, creşterea fluxului pulmonar în raport cu cel sistemic ca şi trecerea substanţei de contrast din VS în VD sau invers. Se precizează, de asemenea, presiunile cavitare şi în AP, unele complicaţii şi anomalii asociate.

Forme clinice în DSV. În clinică se pot identifica numeroase forme: DSV mici şi largi; DSV cu insuficienţă cardiacă; DSV cu HTP, complex Eisenmenger; DSV cu stenoză infundibulară şi DSV cu insuficienţă aortică (sindrom Pezzi-Laubry).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezenţa unui suflu pansistolic puternic însoţit de freamăt, cu maxim de intensitate parasternal stâng inferior, la un copil sau adult necianotic. Explorările neinvazive şi la nevoie cateterismul precizează nu numai anomalia dar şi aspectele morfologice şi hemodinamice.

Diagnosticul diferenţial se face la copii cu PCA larg, canalul A-V comun, transpoziţia marilor vase, trunchi arterial şi ventriculul unic. La tineri şi adulţi se vor avea în vedere suflurile inocente, DSA *ostium primum*, canalul A-V, insuficienţa mitrală, stenoza pulmonară infundibulară, tetralogia Fallot.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Aproximativ 75% din DSV mici *se închid până la 10 ani*, majoritatea în primii 4 ani. DSV largi se închid sau se reduc în proporție mai redusă. DSV mici și medii pot evalua mulți ani și chiar întreaga viață fără tulburări. *Insuficiența cardiacă* poate apare la DSV largi în primele luni după naștere și mai rar la adulți. Pacienții cu DSV largi și rezistența vasculară pulmonară crescută evoluează mai favorabil, cu insuficiență cardiacă mică sau absentă, dar cu riscul apariției HTP în anii următori.

La puține cazuri, la o vârstă medie de 33 ani, *apare complexul Eisenmenger*, care poate evolua mai mulți ani. Riscul de endocardită infecțioasă este apreciat la 10% în primii 30 ani și apare mai frecvent la DSV mici. Tratamentul chirurgical schimbă în sens favorabil evoluția.

TRATAMENT

La DSV mici și medii în copilărie este indicat **control medical**, inițial la 1–2 luni, ulterior, anual, întrucât majoritatea se închid spontan. Se va realiza o *profilaxie sistematică a endocarditei infecțioase*. La DSV largi poate apărea insuficiența cardiacă, care necesită tratament medical (digitală, diuretice); la lipsa de răspuns este necesară indicația de tratament chirurgical. În cazul apariției HTP se administrează blocanți de calciu (nifedipină, diltiazem).

Tratamentul chirurgical de închidere prin sutură sau cu petec este indicat la DSV simptomatic, cu șunt semnificativ după cateterism, cu raport flux pulmonar/flux sistemic $\geqslant 1,5$ (unii autori 1,8–2), tensiunea AP>50% din cea sistemică și rezistența vasculară pulmonară <11 unități/m^2. Cateterismul cardiac este indicat la cei cu insuficiență cardiacă la care nu s-a obținut rezultat. Dacă insuficiența se reduce și datele Eco-Doppler, ECG, Rx indică ameliorare și tendință de închidere se va aștepta. La menținerea insuficienței la DSV larg se va interveni. Intervenția chirurgicală este de preferat să aibă loc înainte de 7 ani. La copii cu DSV și insuficiență cardiacă severă se poate aplica operația „banding“, de îngustare a arterei pulmonare și după 4–5 ani o operație completă, cu închiderea defectului sau de la început operație completă. Se operează și pacienții cu asocierea insuficienței aortei semnificative. La apariția de bloc A-V postoperator se aplică un stimulator cardiac. Nu este indicată operația la DSV mici și la apariția complexului Eisenmenger sau HTP.

Închiderea defectului transcateter cu dublă umbrelă a fost recent introdusă și este în curs de evaluare.

VENTRICULUL STÂNG UNIC

Ventriculul stâng unic (cor trilocular) este o anomalie severă, rară, cu absența septului interventricular. Sunt *trei tipuri principale*: tipul ventricul drept (predomină), tipul ventricul stâng și tipul nedeterminat. Se pot asocia cu alte anomalii. Tipul VD este mai frecvent și mai sever. Relația cu marile vase poate fi inversată, ca în transpoziția marilor vase sau ambele vase își au originea în ventriculul dominant realizând aspectul de dublă ieșire, iar dacă unul din vase

este cu atrezie există numai o singură ieşire. Uneori se asociază stenoză pulmonară sau stenoză aortică.

Datele clinice sunt dominate de cianoză, hipoxie, cardiomegalie şi insuficienţă cardiacă.

ECG indică hipertrofia ventriculului dominant, blocuri A–V şi absenţa undei Q în derivaţiile precordiale.

Examenul Eco arată absenţa septului ventricular, poziţia marilor vase şi alte anomalii asociate.

Cateterismul este util în evaluarea morfologiei inimii, malformaţiilor asociate şi evaluarea HTP.

Complicaţiile sunt frecvente: insuficienţa cardiacă, HTP, endocardita infecţioasă, abcesul pulmonar şi altele.

Tratamentul medical frecvent este adresat insuficienţei cardiace.

Se pot realiza *operaţii paleative* de îngustare a arterei pulmonare sau şunt artera subclaviculară stângă – artera pulmonară. S-au realizat şi operaţii complete cu un sept artificial de Dacron, cu rezultate variabile. Operaţia Fontana aplicată timpuriu are o mortalitate redusă şi duce la o ameliorare clinică.

PERSISTENŢA CANALULUI ARTERIAL (PCA)

Canalul arterial la făt are un rol fiziologic realizând legătura între AP şi Ao. Menţinerea canalului arterial funcţional după naştere constituie o anomalie. Prevalenţa este de 10%, mai crescută la femei, la altitudine înaltă, la copii prematuri (30%) şi la copiii mamelor cu rubeolă în primele două luni de graviditate. Apariţia PCA este favorizată de factori genetici, rubeola la mamă, hipoxie, prematuritate, un defect al ţesutului elastic al canalului şi necesitatea fiziologică a menţinerii sale, în prezenţa unor anomalii (atrezie pulmonară, VS hipoplazic, TMV, C.Ao).

PCA se poate asocia cu C.Ao., DSA, DSV, TF, TMV, SP şi atrezie pulmonară sau tricuspidiană.

MORFOPATOLOGIE

Canalul se închide obişnuit la 2–3 săptămâni după naştere, persistând ulterior un ligament. Sediul canalului este între artera pulmonară stângă şi aortă, distal de separarea arterei subclavii stângi (fig. 14). La canalul larg se produce o dilataţie a AS, VS şi VD. În unele cazuri sunt prezente modificări morfologice legate de complicaţii: HVS, endocardită infecţioasă, anevrism AP, boală vasculară pulmonară, embolii paradoxale în circulaţia sistemică şi organe.

FIZIOPATOLOGIE

Închiderea canalului după naştere are loc prin interacţiunea mai multor factori: creşterea pO_2 şi a rezistenţei arteriale sistemice; proliferarea celulară la nivelul intimei canalului cu fibroză; scăderea prostaglandinelor şi acţiunea substanţelor vasoactive (histamină, catecolamine, bradikinină).

Fluxul prin canal este determinat de diametrul, lungimea şi raportul dintre rezistenţele celor două circulaţii, pulmonară şi sistemică. Canalele mici au rezistenţa vasculară înaltă, nu produc modificări cardiocirculatorii semnificative; canalele cu dimensiuni medii – ca lărgime – au rezistenţă la flux medie şi au un flux mai crescut. Canalele largi au rezistenţă vasculară scăzută şi duc la flux crescut în circulaţia pulmonară, uneori cu egalizarea presiunilor la nivelul Ao, şi AP, cu posibilă insuficienţă a VS, insuficienţă cardiacă congestivă, iar la unele cazuri cu apariţia în timp a HTP şi a bolii vasculare obstructive. Atunci când presiunea în AP o depăşeşte pe cea din Ao, şuntul se inversează şi apare sindromul Eisenmenger.

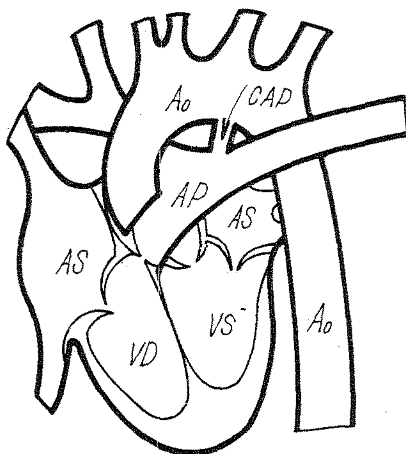


Fig. 14. – Canalul arterial permeabil.

TABLOU CLINIC

Pacienţii cu şunt mic de regulă sunt *asimptomatici* şi descoperirea are loc la un examen medical de control sau întâmplător. Cei cu şunt moderat au fenomene clinice, obişnuit după 20–30 ani, iar cei cu şunt mare prezintă deseori, după naştere şi în copilărie, *tablouri clinice de insuficienţă cardiacă*, sindromul plămânului suferind, *infecţii pulmonare* şi debit cardiac scăzut. La un număr redus de cazuri la vârsta adultă apare HTP şi sindromul Eisenmenger. Pacienţii au variate simptome: dispnee, oboseală, tuse, sincope, hemoptizii, aritmii etc.

La **examenul fizic** se constată la palpare, freamăt în zona pulmonară, şoc apexian larg, puls înalt, tensiune sistolică crescută, pulsaţie suprasternală şi, la unele cazuri, edeme. La inversarea şuntului se observă hipocratism, cianoză diferenţiată, la nivelul membrului superior stâng şi la membrele inferioare şi pulsaţie parasternală stângă.

Datele ausculatorii variază cu dimensiunea şuntului şi rezistenţa vasculară pulmonară. Relativ clasică este prezenţa unui suflu continuu (de maşinărie), cu întărire în jurul zgomotului 2. Suflul sistolic domină la prematuri, nou-născuţi, în HTP, la şunturi mici şi insuficienţă cardiacă. La apex se poate nota zgomotul de deschidere al mitralei şi o uruitură scurtă la mijlocul diastolei. La pacienţii cu HTP zgomotul 2 este întărit, poate apare un suflu diastolic de insuficienţă pulmonară, iar suflul continuu dispare, menţinându-se numai un suflu sistolic; suflurile însă pot fi absente. La inversarea şuntului apare cianoză diferenţiată şi hipocratism la membrele inferioare şi membrul superior stâng.

Examenul ECG este normal în PCA cu şunt mic. La canalele largi cu şunturi mari, se notează aspecte de hipertrofie a VS şi dilataţie a AS, iar la HTP apare hipertrofia VD.

Examenul radiologic. La şunturi mici aspectul este normal sau cu o moderată dilataţie a aortei şi a AP. În cazul canalelor largi, dilataţia Ao şi AP este mai pronunţată, AS şi VS sunt mărite şi există o creştere a vascularizaţiei pulmonare. În sindromul Eisenmenger artera pulmonară este mult dilatată, iar vascularizaţia periferică pulmonară este redusă (fig. 15).

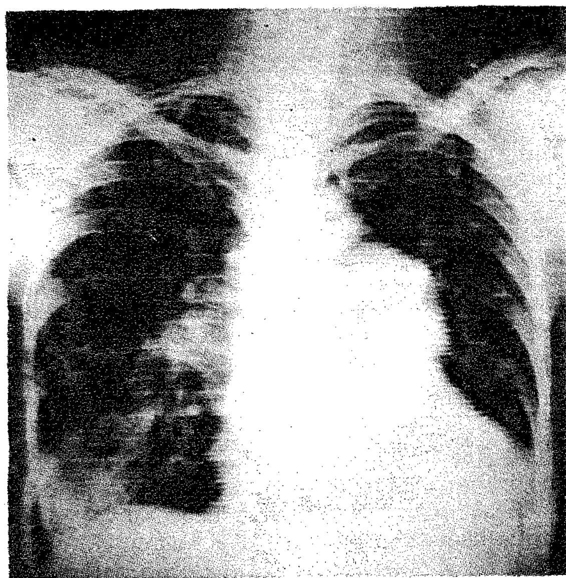


Fig. – 15. Ex. Rx. Persistenţa canalului arterial cu hipertensiune pulmonară.

Examenul Eco-M oferă date indirecte: dilatarea AS şi a VS, iar raportul AS/Ao este mai crescut (>1,28). *Eco-Doppler transtoracic* şi *transesofagian* indică prezenţa şuntului arterial prin canal (fig. 16).

Angiografia cu izotopi în PCA arată o recirculaţie prin şunt, cu o accentuare a prezenţei radiotrasorului în plămânul stâng.

Cateterismul cardiac şi angiografia sunt indicate la leziuni asociate şi când există HTP. Se pot înregistra următoarele date: presiunea O_2 crescută în AP cu trecerea cateterului prin canal; nivelul presiunilor în AP normale sau crescute, evidenţierea canalului la injectarea substanţei de contrast în Ao; se calculează raportul între fluxul pulmonar/fluxul sistemic, care la valori >2 semnifică un canal mare, iar la valori <1,5 canal mic. O creştere a presiunilor în AP cu o scădere a pO_2 în Ao indică o inversare prin canal a şuntului.

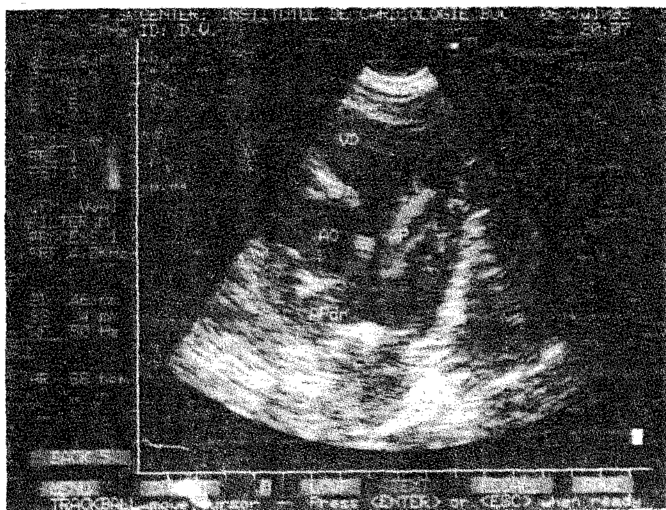


Fig. 16. – Eco-Doppler. Persistența canalului arterial. Flux aortă → artera pulmonară dilatată.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv, la marea majoritate, se bazează pe suflul continuu (de mașinărie) în zona pulmonară, cu puls săltăreț și diferențială mare a presiunii arteriale. Aspecte clinice diferite sunt în primul an de viață ca și la cazurile cu HTP severă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu fereastra aorto-pulmonară, boala aortică, DSV, insuficiența Ao, fistula coronară, anevrism de sinus Valsalva rupt, anevrisme arterio-venoase pulmonare, trunchi arterial, suflu venos și stenoze pulmonare periferice.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Există câteva particularități evolutive în funcție de vârstă. La nou-născuți șunturile mici au evoluție favorabilă și eventual se închid, iar cele mari pot determina insuficiență cardiacă sau un sindrom de suferință pulmonară.

În copilărie și la adulți șunturile mici sunt asimptomatice, însă la puține cazuri apare endarterită infecțioasă, calcificarea canalului, anevrisme micotice sau aterosclerotice cu embolii, ruptură sau pareze laringiene. La șunturi mari poate apare insuficiența cardiacă, HTA, sindromul Eisenmenger, anevrisme la canal sau la AP, și posibile rupturi ale canalului. Prognosticul, în timp, în sindromul Eisenmenger este nefavorabil.

TRATAMENT

Reducerea prematurității și imunizarea antirubeolică sunt *măsuri de prevenire a PCA*.

Administrarea de O_2, aspirină și indometacin contribuie la închiderea canalului imediat după naștere.

Este indicată *profilaxia endocarditei infecțioase* și măsuri terapeutice adecvate, în caz de insuficiență cardiacă, anemie, endarterită infecțioasă și închiderea canalului printr-un cateter (metoda Porstman).

Indicațiile *tratamentului chirurgical* sunt largi, chiar la pacienți asimptomatici și în primii ani, pentru prevenirea complicațiilor. Ligatura canalului este operația de elecție. Intervenția este necesară mai ales la complicații. Nu este indicată intervenția în sindromul Eisenmenger și la canale cu șunturi mici la prematuri. Mortalitatea operatorie este redusă (2–4%). În cazul endarteritei infecțioase a canalului sau a insuficienței cardiace este util un tratament medical înaintea intervenției.

FEREASTRA AORTO-PULMONARĂ

Fereastra aorto-pulmonară (defect septal aortic, trunchi arterial parțial) constă într-o comunicare între aorta ascendentă și trunchiul arterei pulmonare. Incidența este rară. Se poate asocia cu PCA (10–15%), TF, SAo, coarctația de Ao. Modificările fiziopatologice sunt asemănătoare celor din PCA.

Manifestările clinice sunt în funcție de mărimea comunicării, absente la cele mici și severe la cele largi, cu insuficiență cardiacă sau HTP. *Datele fizice* sunt clicul de ejecție sistolic, suflul sistolic aspru și mai rar suflul continuu parasternal stâng, pulsul săltăreț și cardiomegalia. Pentru confirmarea diagnosticului se folosesc aceleași explorări ca la PCA (Ecg, Eco, Eco-Doppler, cateterism, aortografie).

Evoluția este severă cu complicații sub formă de insuficiență cardiacă, HTP, sindrom Eisenmenger și endarterită infecțioasă. Puține cazuri ajung la vârsta adultă. Evoluția este bună după o intervenție efectuată în copilărie.

Tratamentul medical al complicațiilor este asemănător ca la PCA.

Tratamentul chirurgical este indicat la toate cazurile și cât mai precoce, cu excepția sindromului Eisenmenger. Tehnica folosită este închiderea cu petece de dacron sau pericard.

TRUNCHIUL ARTERIAL COMUN
(Truncus arteriosus persistent)

Incidența este de 1% din BCC. La adulți sunt foarte rare cazurile deoarece severitatea și mortalitatea sunt foarte mari în prima copilărie.

Caracteristicile anatomice ale anomaliei sunt: un singur vas din ambii ventriculi (trunchiul) ce se continuă cu aorta, vasele pulmonare și coronarele; DSV; o valvă a trunchiului frecvent tricuspidă, uneori cu insuficiență sau stenoză; deseori o singură arteră coronară, arc aortic drept (30%).

Anatomic sunt descrise *4 tipuri*: tip I, parțială separare a Ao și AP; tip II, ambele artere pulmonare își au originea separat din partea posterioară a trunchiului; tip III, arterele pulmonare ies lateral din trunchi; tip IV, arterele pulmonare sunt absente, supleerea arterială se realizează prin arterele bronșice ce-și au originea în artera descendentă (fig. 17).

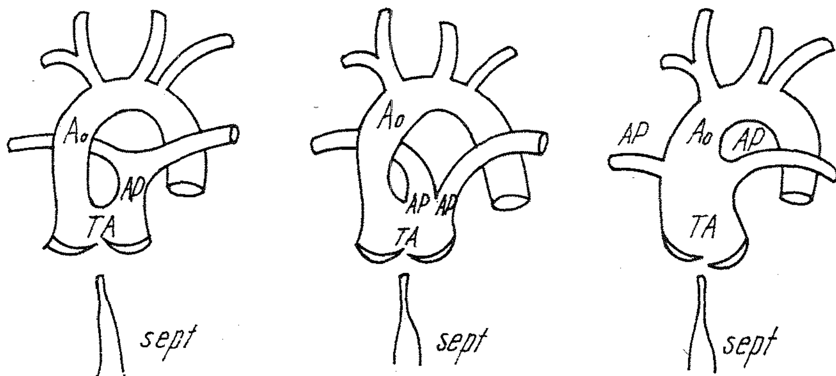


Fig. 17. – Trunchiul arterial comun. Tipurile I, II, III.

Fiziopatologic sunt descrise trei tipuri hemodinamice principale: 1) flux pulmonar crescut cu frecventă insuficiență cardiacă asociată; 2) flux pulmonar scăzut (atrezii, stenoze artere pulmonare) cu cianoză; 3) flux pulmonar inițial crescut, ulterior scăzut cu cianoză și șunt dreapta-stânga.

Manifestările clinice sunt timpurii și severe: cianoză, dezvoltare întârziată, fenomene de insuficiență cardiacă, infecții respiratorii frecvente. La bolnavii cu flux pulmonar scăzut domină cianoza.

La examenul fizic sunt notate: freamăt sistolic precordial, zgomot de ejecție, suflu sistolic aspru, suflu diastolic la mijlocul intervalului, iar la cei cu atrezie sau stenoze pulmonare, suflu continuu posterior pe zonele pulmonare prin dezvoltarea circulației bronșice. Se observă semne de insuficiență cardiacă.

Ex. ECG poate indica hipertrofie biventriculară sau hipertrofie a VD.

Examenul radiologic arată o cardiomegalie cu flux pulmonar crescut (frecvent) și, mai rar, scăzut.

Examenul Eco demonstrează un singur vas, cu o singură valvă și DSV.

Cateterismul cardiac asigură o mai exactă precizare a canalului, a originii arterelor pulmonare, presiunile în artera pulmonară și valorile O_2 în vase și cavități.

Evoluția este severă: în primul an decedează 85% din cazuri.

Cauzele de deces sunt: insuficiența cardiacă, hipoxia, infecțiile, boala vasculară pulmonară și endocardita.

Tratamentul medical urmărește controlul complicațiilor și în primul rând al insuficienței cardiace.

Tratamentul chirurgical este în relație cu cele două tipuri fiziopatologice. La pacienții cu debit pulmonar crescut, în primul an se realizează un „banding"

la AP ce crește supraviețuirea la 90% și la 1–2 ani se procedează la o corecție completă. Pacienților cu debit pulmonar scăzut li se efectuează o operație de șunt Ao-AP (Blalock, Waterston) și ulterior operație completă. Corecția fiziologică este de dorit în primele luni și constă în închiderea DSV, conduct VD–AP și închiderea peretelui aortic.

ANEVRISMUL SINUSULUI VALSALVA RUPT
(fistulă aortă – cavități drepte)

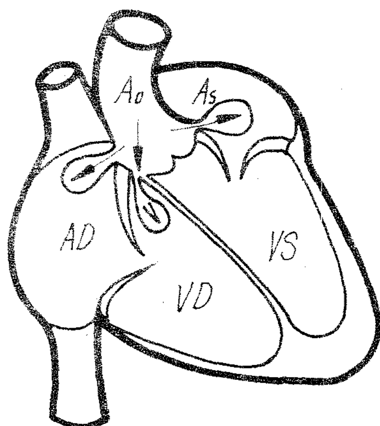


Fig. 18. – Anevrism sinus Valsalva. Sediul și deschideri posibile: AD, VD, AS.

Etiologia anevrismului sinusului Valsalva este frecvent congenitală și mai rar câștigată, prin endocardită infecțioasă, traumatisme și lues. Localizarea mai obișnuită este la sinusul coronar drept și cel posterior. Incidența este rară, mai frecventă la bărbați și în decada a III-a și a IV-a.

Morfopatologie. Anomalia rezultă dintr-o deficiență congenitală a mediei aortei cu separarea de inelul aortic și formarea anevrismului la acest nivel. Ruptura are loc spontan, la efort sau prin endocardită infecțioasă. Locul rupturii și al șuntului este de la sinusul drept la VD și de la sinusul posterior la AD sau în VD (în zona infundibulară). Anevrismul la sinusul stâng poate comprima coronara stângă. Se pot asocia la anevrisme: DSV, coarctație de Ao, aorta bicuspidă sau bloc A–V (fig. 18).

Tablou clinic. Anevrismul în etapa ce precede ruptura poate fi asimptomatic sau cu fenomene produse prin compresie, bloc A–V, ischemie miocardică, stenoză pulmonară sau insuficiență tricuspidiană.

Ruptura anevrismului poate fi lentă, fără durere, cu fistulă mică, dar mai frecvent bruscă, cu durere, șunt mare și insuficiență cardiacă acută. La examenul fizic se notează freamăt și suflu continuu sau cu o componentă sistolică și diastolică parasternal stâng.

Examenul Eco-M și Eco-Doppler precizează sediul fistulei la anevrismul rupt sau anevrismul înaintea rupturii. *Cateterismul, aortografia* și *cardioangiografia* confirmă diagnosticul, dar nu sunt totdeauna necesare pentru diagnostic și indicația terapeutică.

Evoluția este în general severă și cu mare mortalitate.

Tratamentul medical are ca obiective insuficiența cardiacă, endocardita infecțioasă și aritmiile.

Tratamentul chirurgical este indicat la toate anevrismele rupte sau nerupte și se realizează printr-un petic ce închide fisura. Asocierea unei proteze aortice este necesară la aproximativ 40%. Mortalitatea operatorie este sub 1%.

Tipurile de anomalii coronariene importante sunt: 1) Origine anormală a coronarei stângi, drepte sau ambele, din artera pulmonară. 2) Ambele coronare cu origine în sinusul Valsalva stâng. 3) Ambele coronare cu origine în sinusul Valsalva drept. 4) Fistula coronară arteriovenoasă. 5) Altele.

Se vor prezenta două anomalii coronariene mai frecvente cu fenomene de fistulă.

ORIGINEA ARTEREI CORONAREI STÂNGI DIN ARTERA PULMONARĂ (sindromul Bland-White-Garland)

Fiziopatologic are loc un fenomen de fistulă cu flux de la aortă – coronara dreaptă – colaterale – coronara stângă – artera pulmonară. Ventriculul stâng este slab irigat şi frecvent se produc infarcte miocardice (85%) cu o redusă supravieţuire la vârsta adultă.

Clinic la copii apar tulburări în alimentaţie, dispnee, lipotimii, iar la adulţi fenomene ce ţin de complicaţii: angină, aritmii, infarct miocardic, insuficienţă mitrală şi cardiacă, moarte subită. La examenul clinic se poate găsi un suflu continuu, suflu diastolic sau suflu sistolic.

Examenul ECG, Eco-Doppler şi în final coronarografia precizează diagnosticul.

Tratamentul medical se adresează complicaţiilor.

Tratamentul chirurgical la şuntul mic utilizează mai multe procedee: reimplantarea coronarei stângi în Ao, anastomoză coronară stângă cu subclavie, sau grefon aortă-coronară stângă. În caz de şunt mare se poate realiza o ligatură simplă a coronarei stângi la origine.

FISTULA ARTERIOVENOASĂ CORONARĂ

Incidenţa acestei anomalii este rară. Coronara dreaptă sau stângă comunică cu una din camerele inimii prin vase sinusoidale embrionare. Frecvent fluxul prin fistulă este redus şi irigaţia miocardică nu este compromisă.

Fiziopatologic fistula arteriovenoasă este stânga-stânga sau stânga-dreapta, cu posibile evoluţii spre HTP, insuficienţă cardiacă, anevrisme coronare sau ruptură a anevrismului şi ischemie miocardică prin reducerea fluxului miocardic.

Tabloul clinic este absent la majoritatea cazurilor. Simptomele pot fi sub formă de oboseală, dispnee, dureri anginoase şi alte fenomene legate de complicaţii.

La examenul fizic se notează un suflu continuu sau sistolic şi diastolic în treimea medie şi inferioară a sternului şi parasternal, însoţit de freamăt.

Examenul ECG relevă modificări ale segmentului ST şi undelor T nespecifice sau de aspect coronarian. Examenul Rx poate indica o hipervasculari-zaţie pulmonară, în cazul fistulelor deschise în cavităţile drepte. Sediul fistulei poate fi precizat prin Eco-Doppler şi prin coronarografie.

La cazurile cu şunt stânga-dreapta de peste 1,5 ori se poate realiza *chirurgical* o sutură a vaselor ce formează fistula, cu o mortalitate redusă.

B. BCC NECIANOGENE, FĂRĂ ŞUNT

Bolile cardiace congenitale fără şunt sunt numeroase (tabelul XI) dar cea mai mare parte din ele sunt tratate la capitolul „Valvulopatii". Mai importante şi mai frecvente sunt coarctaţia aortică şi boala Ebstein.

COARCTAŢIA AORTICĂ (CAo)

Această anomalie face parte din obstrucţiile arcului aortic, care includ: coarctaţia localizată juxta ductal, pseudocoarctaţia (cudare), hipoplazia istmului aortic şi întreruperea arcului aortic. CAo este prezentă la aproximativ 7% din BCC şi este mai frecventă la bărbaţi, unii cu disgenezie gonadică. *Anatomic* este o îngustare cu îngroşare a peretelui aortic, mai accentuată pe partea opusă ligamentului ce a rămas de la canalul arterial. Există o relaţie între obstrucţia canalului şi obstrucţia Ao la aceşti bolnavi. La copii, CAo se însoţeşte adesea de canalul arterial permeabil şi mai rar de: valve aortice bicuspide, hipoplazie tubulară a arcului aortic, SAo, DSV, transpoziţia marilor vase (fig. 19 şi fig. 20).

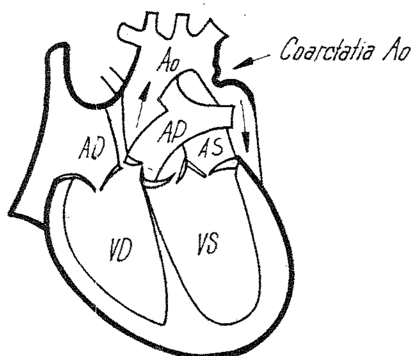


Fig. 19. – Coarctaţia de aortă.

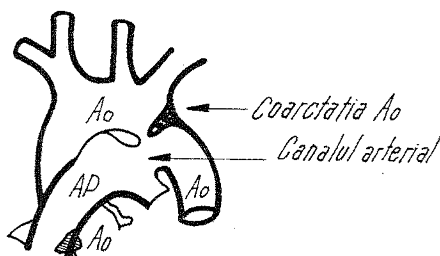


Fig. 20. – Coarctaţia de aortă asociată cu canalul arterial permeabil.

Fiziopatologie. La adulţi CAo se caracterizează prin HTA în jumătatea superioară a corpului, circulaţie colaterală compensatorie toracică şi hipertrofie ventriculară stângă. La nou-născuţi şi copii cu CAo poate apărea insuficienţă cardiacă şi HTP prin flux crescut stânga-dreapta prin canalul arterial permeabil sau foramen ovale deschis. La această vârstă circulaţia colaterală este puţin dezvoltată.

Tablou clinic. Majoritatea pacienţilor sunt *asimptomatici.* Pot apărea însă simptome ca cefalee, dureri toracice, epistaxis, extremităţi inferioare reci şi uneori claudicaţie sau manifestări specifice unor complicaţii: insuficienţă a VS, endarterită, ruptură sau disecţie a Ao, hemoragii cerebrale.

Datele examenului fizic sunt relativ caracteristice: pulsații arteriale în jurul scapulei și intercostale, freamăt uneori în furculița sternală, suflu sistolic în zona anterioară subclavicular și posterior interscapulovertebral de gradul 2–3, suflu continuu interscapulovertebral sau lateral pe torace (prin circulația colaterală). În cazul unei valve aortice bicuspide se auscultă un discret suflu diastolic pe marginea stângă a sternului. Este de asemenea caracteristică HTA, în special sistolică, la membrele superioare, mai accentuată la dreapta, și hipotensiune la membrele inferioare. Pulsațiile la nivelul carotidelor sunt crescute, iar la nivelul arterelor femurale sunt absente sau reduse și apar cu întârziere. Pulsul la membrele superioare este puternic.

Explorările paraclinice în CAo aduc elemente utile diagnosticului. *Examenul ECG* evidențiază în caz de CAo severă, hipertrofia VS, uneori bloc de ramură stângă și fibrilație atrială. La copii poate exista un aspect de hipertrofie biventriculară. *Examenul Eco-M* arată HVS și eventual valvă Ao bicuspidă, iar la Eco-2D și mai ales transesofagian se poate vizualiza coarctația Ao. Examenul Eco-Doppler efectuat pe cale transesofagiană poate aduce date mai precise asupra coarctației și aprecia gradientul la acest nivel.

Examenul Rx cardiotoracic aduce, în special la adulți, unele elemente caracteristice: HVS, aorta ascendentă dilatată, dilatație pre- și poststenotică, o incizură la nivelul coarctației; eroziuni costale prin vasele colaterale, mai mult la coastele IV–VIII; amprentă la esofagul baritat prin dilatație poststenotică; dilatația arterei subclaviculare stângi.

Aortografia indică exact anomalia, iar prin cateterism se măsoară gradientul la nivelul coarctației (fig. 21). Cateterismul este necesar mai ales la vârstnici și la cei cu suspiciunea unor leziuni asociate.

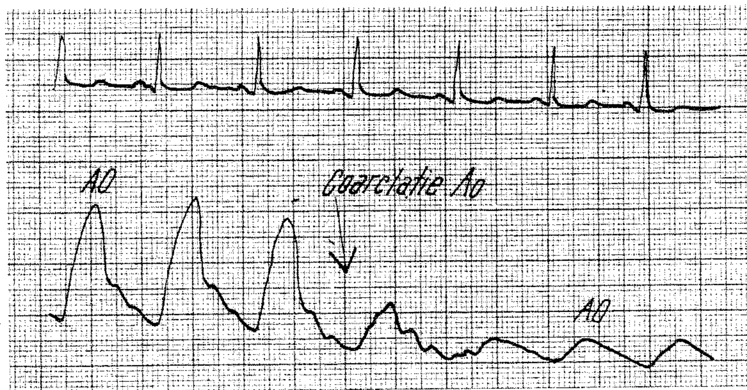


Fig. 21. - Presiunea arterială deasupra și sub coarctația aortică.

Angiografia prin substracție digitală evidențiază coarctația ca și circulația colaterală. Cateterismul este necesar la diagnosticul anomaliilor cardiace asociate.

Complicațiile CAo sunt legate în primul rând de HTA: hemoragii cerebrale, disecție și ruptura aortei, insuficiență VS și endarterită infecțioasă. CAo cu PCA se asociază adesea cu insuficiență cardiacă și mai rar cu HTP.

Tratamentul medical este necesar pentru reducerea valorilor înalte ale HTA în jumătatea superioară și la controlul insuficienței cardiace.

Tratamentul prin angioplastie cu balon poate fi avantajos la copii și tineri.

Tratamentul chirurgical este indicat chiar la copii asimptomatici, în jurul vârstei de 5 ani (3–6 ani). Sunt variate tehnici și rezultatele sunt foarte bune. Mortalitatea operatorie este redusă, 2–3% și poate fi redusă la zero prin administrarea înainte de operație de prostaglandină. După operații, la puține cazuri poate apărea o HTA paradoxală de scurtă durată sau persistă o HTA în repaus și efort, sau o stenoză reziduală.

Coarctația aortică preductală cunoscută ca tip „infantil" este localizată între emergența arterei subclaviculare stângi și canalul arterial permeabil, care este obișnuit asociat. Șuntul la nou-născuți poate fi stânga-dreapta prin canal, cu apariție posibilă de HTP sau insuficiență cardiacă congestivă. La cazurile cu șunt dreapta-stânga prin canal apare o ușoară cianoză, prezentă la membrele inferioare. Cateterismul este necesar la aceste cazuri.

Intervenția chirurgicală este indicată dacă nu este prezentă o HTP severă. Angioplastia aortică este o metodă alternativă și ușor de realizat. S-a notat la puține cazuri apariția de anevrisme prin dilatație exagerată.

BOALA EBSTEIN (BE)

Incidența este de aproximativ 1% din totalul BCC.

Morfopatologia afecțiunii include următoarele anomalii: atașarea anormală a valvei anterioare și a celei posterioare a tricuspidei la peretele VD; valva tricuspidă este deplasată și displazică cu stenoză sau insuficiență; anomalii ale mușchiului papilar, inserția anormală a cordajelor; atrofia peretului VD în zona alipirii valvelor tricuspide; atrializarea zonei superioare a VD cu hipokinezia zonei; dilatarea AD și reducerea dimensiunii VD.

Asocierea altor anomalii este frecventă: DSA (50%), SP, DSV, TMV.

Fiziopatologic BE este caracterizată de variate tulburări care se pot asocia: insuficiența sau stenoza valvei tricuspide cu creșterea presiunii în AD; șunt dreapta-stânga prin DSA sau deschiderea *foramen ovale* (75%); reducerea funcției VD și a fluxului pulmonar; cianoză cu hipoxie variabilă; aritmii; tulburări generate de anomaliile congenitale asociate.

Tablou clinic. Boala Ebstein este *asimptomatică* la mulți pacienți până la 30–40 ani. Simptomele care pot apare inițial sunt dispneea și oboseala la efort; ulterior apar palpitații, sincope (rare) prin aritmii, semne de debit cardiac scăzut și cianoză prin șunt dreapta-stânga (DSA).

Datele fizice mai frecvent semnalate sunt: freamăt precordial, clic de ejecție, clivarea zgomotului 1 și 2, galop protodiastolic și presistolic al VD, suflu sistolic parasternal și la tricuspidă, suflu diastolic în aceeași zonă superficial ca o frecătură, unde „V" mari la jugulare, pulsatilitate hepatică și edeme.

Aritmiile sunt relativ frecvente, favorizate de un sindrom WPW tip B asociat (10–25%) și de insuficiența cordului drept. Mai întâlnite sunt tahicardia paroxistică supraventriculară (25%) și ventriculară (20%).

Sunt de notat și fenomenele clinice legate de complicații: sincope, insuficiență cardiacă congestivă, embolii paradoxale, abces cerebral, moarte subită (20% din cazuri).

Explorări. *Examenul ECG* prezintă unele modificări particulare: unde „P" mari, înalte, ascuțite; intervalul P–R prelungit; bloc de ramură dreaptă; WPW tip B și, la unele cazuri, aritmii atriale și ventriculare.

La examenul radiologic cordul este mărit, de forma unei mingi de rugby prin AD lărgit ce împinge VS; artera pulmonară are pulsații reduse, iar vascularizația pulmonară este săracă; indicele C/T>0,65 (fig. 22).

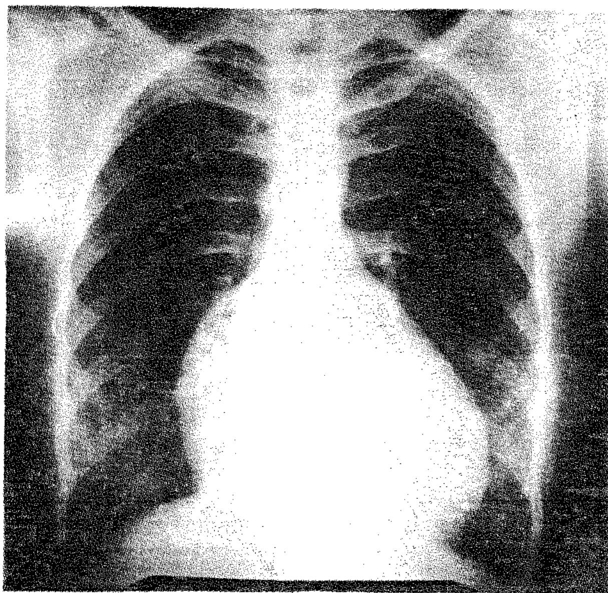


Fig. 22. – Ex. Rx toracic. Boala Ebstein.

Examenul Eco-M evidențiază VD mic, mișcare paradoxală a septului interventricular, excursie mărită a valvei tricuspidiene anterioară, poziție anormală în diastolă cu scăderea curbei E–F și o întârziere a închiderii VT față de valva mitrală >0,04 s. La Eco-2D se observă o deplasare a VT, lărgirea AD, VD mic, DSA și DSV la unele cazuri (fig. 23, fig. 24). Examenul Eco-Doppler evidențiază regurgitație tricuspidiană. Cateterismul și cardioangiografia precizează regurgitația tricuspidiană, DSA, poziția tricuspidei, VD mic, AD mărit și șuntul dreapta-stânga prin DSA.

Diagnosticul pozitiv se realizează prin examen clinic și explorări neinvazive, în special examenul Eco.

Diagnosticul diferențial se face cu atrezia tricuspidiană, stenoza tricuspidiană, cardiomiopatii, endomiocardofibroza, boala Uhl, trilogia și tetralogia Fallot.

Evoluția. O mare parte din pacienții cu BE au o evoluție bună, până la 30–40 ani, puțini însă supraviețuiesc peste 45 ani. Decesul are loc prin insuficiență cardiacă, debit cardiac scăzut, aritmii severe, endocardită și altele.

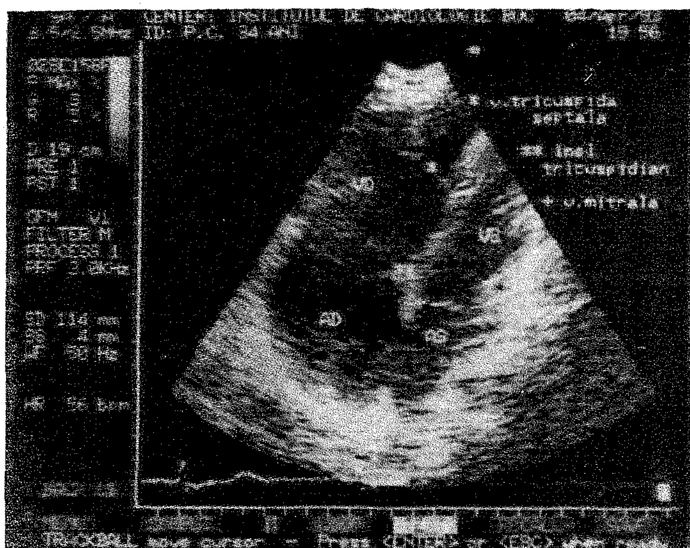


Fig. 23. – Eco-2D. Boala Ebstein. Incidența apicală. Diferența între inserția valvei mitrale și a celei tricuspidiene este de 49 mm.

Tratamentul medical are ca obiectiv controlul aritmiilor și al insuficienței cardiace.

Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu simptome relativ severe, cardiomegalie, cianoză și hipoxie. Metodele chirurgicale utilizate sunt:

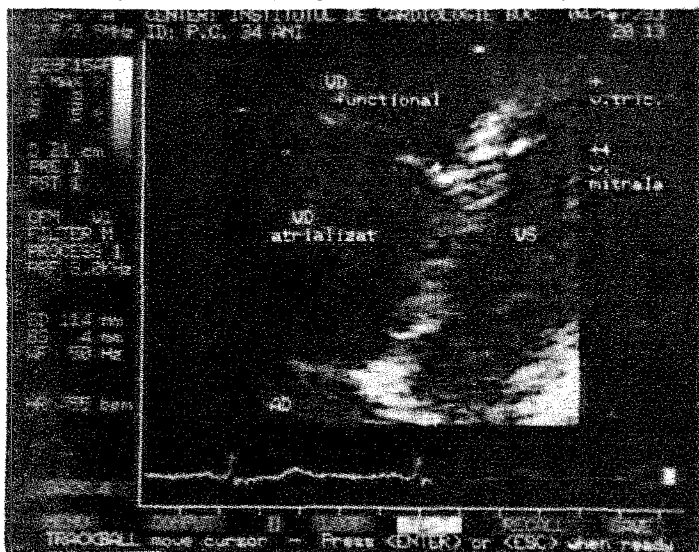


Fig. 24. – Eco-2D. Boala Ebstein. Imagine mărită ce arată VD atrializat și VD mic funcțional.

anuloplastia valvei tricuspide, procedeul Gleen (anastomoză vena cavă superioară cu artera pulmonară dreaptă), repoziţionarea VT şi plicaturarea AD, proteză la VT şi închiderea DSA, procedeul Fontan (închiderea tricuspidei, conduct AD–AP sau tractul de golire a VD) şi secţionarea fasciculelor accesorii în sindromul WPW.

C. BCC CIANOGENE

TETRALOGIA FALLOT (TF)

Este BCC-cianogenă cea mai frecventă la un an de la naştere, *incidenţa* fiind de aproximativ 10% din BCC şi 70% din cele cianogene. Elementele TF sunt: 1. DSV larg supracristal situat sub valva dreaptă aortică. 2. Stenoză pulmonară: valvulară (25%), infundibulară (50%), asociate (25%), supravalvulară. 3. Aorta călare. 4. Hipertrofie a VD (fig. 25). La aceste anomalii anatomice caracteristice se mai notează: arc aortic la dreapta (25%), atrezie a arterei *pulmonare cu PCA sau circulaţie* bronşică crescută, anomalii coronare (coroană dreaptă unică, coroană stângă unică). Alte asocieri frecvente (40%) sunt: DSA, PCA, canal A–V, absenţa arterei pulmonare, insuficienţa aortică şi anomalii extracardiace osteoarticulare sau la alte organe (20%).

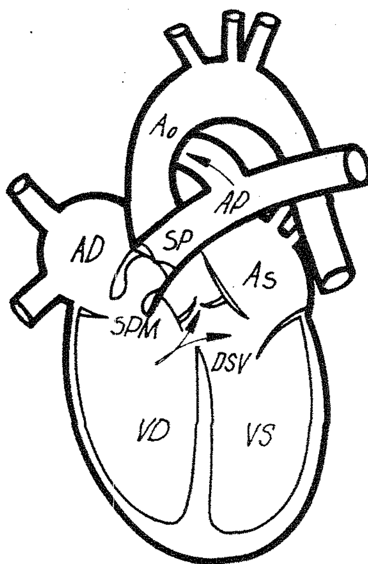


Fig. 25. – Tetralogia Fallot. SPV: stenoză pulmonară valvulară. SPM: stenoză pulmonară musculară. DSV: defect septal ventricular.

FIZIOPATOLOGIE

Tulburările sunt în relaţie cu severitatea obstrucţiei la golirea VD, fluxul dreapta-stânga în relaţie cu gradul stenozei şi rezistenţa vasculară sistemică, mărimea DSV şi poziţia aortei.

Factorii de compensare în TF sunt: poliglobulia, circulaţia bronşică de supleere şi PCA. Sunt descrise câteva forme fiziopatologice şi clinice.

A. **Forma cianotică** a TF este rezultatul unei severe obstrucţii la golirea VD cu flux pulmonar redus şi creşterea fluxului de la VD la Ao şi VS, cu hipoxie, cianoză severă şi policitemie.

B. **Forma TF acianotică** sau trandafirie are o obstrucţie redusă cu şunt dreapta-stânga mic şi şunt mai crescut stânga-dreapta (VS→VD). Starea clinică a acestei forme este uşoară.

C. **Forma TF de „pseudotrunchi"** se întâlneşte în atrezia pulmonară cu şunt mare dreapta-stânga cu cianoză şi hipoxie marcată. Perfuzia pulmonară este redusă şi este asigurată în mod limitat de venele bronşice sau PCA. Starea clinică este severă şi mortalitatea este crescută.

D. **Aspecte fiziopatologice dinamice şi evolutive.** La unele cazuri a existat iniţial un DSV cu apariţia secundară de stenoză musculară subvalvulară pulmonară ce se accentuează cu vârsta şi ulterior apare cianoză cu tabloul unei TF.

– Hipertrofia musculară este situată subinfundibular cu apariţia a două camere în VD, cea proximală cu presiune înaltă şi cea distală cu presiune scăzută. Şuntul prin DSV va fi între VS şi camera distală a VD. La aceste cazuri nu există cianoză şi vascularizaţia pulmonară este crescută.

– Forma cu crize hipoxice şi cianoză crescută la scăderea rezistenţei la VS (efort, febră, sedare) şi creşterea rezistenţei la golirea VD (creşterea obstrucţiei prin contracţia musculară, substanţe inotrope, efort, scădere volum VD). Poziţia pe vine creşte întoarcerea venoasă cu creşterea debitului VD şi a fluxului pulmonar.

– TF cu scăderea rezervei cardiace şi apariţia insuficienţei cardiace. La unele cazuri, după corecţii chirurgicale apare o disfuncţie a ventriculului stâng prin liză, fibroză şi degenerare celulară miocardică.

TABLOU CLINIC

Numărul pacienţilor cu TF asimptomatici şi acianotici este redus. Majoritatea sunt *simptomatici cu cianoză şi hipoxie* ce apare înainte de un an după naştere. Sunt remarcate: dispnee, angină, cefalee, ameţeli, poziţie pe vine, crize cu hipercianoză (hiperpnee, convulsii, sincopă, accidente cerebrovasculare şi decese) şi mai rar fenomene de insuficienţă cardiacă şi palpitaţii prin tulburările de ritm, în special tahicardii ventriculare.

Datele fizice observate sunt subdezvoltare, cianoză, hipocratism, freamăt sistolic parasternal stâng şi pulsaţia VD în aceeaşi zonă. La auscultaţie se percepe un zgomot de ejecţie, zgomotul 2 unic şi redus la pulmonară, suflu de ejecţie parasternal şi la focarul pulmonar, ce scade în caz de SP stângă şi atrezie pulmonară. Suflu parasternal în spaţiul 3–4 prin DSV şi suflu continuu pe torace anterior şi posterior prin circulaţie bronşică crescută, mai ales în cazul atreziei arterei pulmonare.

Sunt prezente de asemenea *simptome şi semne legate de complicaţii:* aritmii, tromboze, ictus, gută, embolii paradoxale, abces cerebral. Sarcina este dificil tolerată, cu o mortalitate fetală şi maternă semnificativă.

EXPLORĂRI

Examene de laborator utile sunt hematocritul şi hemoglobina (crescute), acidul uric (crescut), teste de coagulare.

Examenul ECG indică un ax QRS la dreapta, hipertrofie VD, aspect de BRD la adulţi şi uneori aspect de dilataţie a AD. Se înregistrează, relativ frecvent, aritmii sub formă de fibrilaţie atrială, flutter atrial şi tahicardii ventriculare.

Fig. 26. – Ex. Rx. Tetralogia Fallot. Cord în sabot.



La examenul Rx cardiopulmonar inima este normală sau uşor mărită, cu arcul inferior stâng ridicat „inima în sabot", concavitate în zona butonului pulmonar, aorta apare mai largă cu arc la stânga sau la dreapta (25%) cu vascularizaţie pulmonară redusă şi, uneori, cu aspect reticulat prin circulaţie colaterală bronşică exagerată (fig. 26). În TF forma acianotică, circulaţia pulmonară poate fi normală sau chiar crescută.

La examenul Eco-M se identifică aorta care este mai largă, discontinuitate între sept şi peretele anterior al aortei, aorta în poziţie călare pe sept, continuitate a valvei mitrale şi valva semilunară aortică şi imagine de contrast dinspre VD în VS. La Eco-2D se evidenţiază DSV, SP, hipertrofia VD şi poziţia călare a aortei.

Cateterismul şi cardioangiografia precizează presiunea crescută în VD, trecerea cateterului din VD în aortă, gradientul şi localizarea SP, gradul hipoxiei în VS şi aortă, atrezia pulmonară, circulaţia bronşică, poziţia aortei şi alte leziuni asociate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se realizează pe date clinice şi explorări neinvazive. Pentru intervenţii chirurgicale sunt necesare cateterismul, cardioangiografia şi poate coronarografia.

Diagnosticul diferenţial al TF trebuie făcut cu trilogia Fallot, trunchiul arterial comun, transpoziţia necorectată a marilor vase, DSV, şi SP, ventricul unic cu SP, boala Ebstein.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII.

Complicațiile cele mai frecvente în TF sunt crizele cu hipercianoză, hipoxie marcată, convulsii și uneori cu deces, embolii paradoxale, tromboze cerebrale și abcese cerebrale, endocardită infecțioasă, aritmii, hemoptizii, insuficiență VD, moarte subită.

Evoluție. Mortalitatea este crescută, aproximativ 30% în primul an, 50% la 3 ani și 75% la 10 ani. Această evoluție este modificată favorabil prin intervențiile chirurgicale timpurii. Bolnavii cu formă acianotică pot atinge vârsta maturității fără complicații. Uneori și după intervenții pot apărea complicații, în special aritmii ventriculare.

TRATAMENT

Tratamentul medical în TF *la nou-născuți și în copilărie* constă în perfuzia cu prostaciclin E_1 0,1 mcg/kg/min, pentru menținerea canalului arterial permeabil; la crizele cu hipercianoză se administrează O_2, poziție pe vine, propranolol, blocanți de Ca, bicarbonat de sodiu și, rar, morfină. Trebuie, de asemenea, efectuat tratamentul medical al aritmiilor, anemiei, al policitemiei, endocarditei infecțioase și abcesului cerebral. Crizele cu hipercianoză pot fi prevenite prin beta-blocante sau blocanți de Ca.

Indicațiile de intervenție chirurgicală la această vârstă sunt copiii cu cianoză, hipoxie, crize cu hipercianoză și hematocrit peste 65%. Se efectuează operații paleative de șunt între aortă și artera pulmonară (Blalock-Taussig, Waterston, Potts de Leval etc.) ce reduc tulburările și cresc fluxul pulmonar. Persistă însă pericolul unor complicații ulterioare (șuntul dreapta-stânga, embolii, endocardită infecțioasă, boală vasculară pulmonară obstructivă). De aceea la 3–5 ani este necesară o corecție totală a TF: valvotomie pulmonară sau rezecție infundibulară, închiderea DSV și conduct VD–AP în caz de atrezie pulmonară.

La adulți cu TF tratamentul medical va avea în vedere complicațiile, iar tratamentul chirurgical va consta în corecția completă a TF.

Postoperator pot apărea tulburări în funcția VS, tahicardii ventriculare, tulburări de conducere, obstrucție reziduală și regurgitație pulmonară. Marea majoritate, postoperator, au însă o evoluție bună.

ATREZIA TRICUSPIDIANĂ (AT)

Anomalia este caracterizată prin absența orificiului tricuspidian și deci a comunicării între AD și VD (fig. 27).

Morfopatologic în AT se pot întâlni mai multe modificări structurale asociate în grad variat: absența orificiului tricuspidian (80%); DSA sau *foramen ovale* deschis (70%); hipoplazia VD; comunicare între circulația sistemică și cea pulmonară (PCA); DSV frecvent, canal A–V; stenoză pulmonară; atrezie pulmonară; CAo și transpoziție tip D a marilor vase (30%). Frecvent VD nu comunică cu AP.

Vascularizația pulmonară poate fi redusă, normală sau crescută. AD obișnuit este dilatat, uneori și AS ca și VS.

Fiziopatologia AT este complexă. Circuitul cel mai frecvent ce asigură supraviețuirea este: AD → DSA sau *foramen ovale* → → AS → VS (dilatat, hipertrofiat) → DSV → → VD hipoplazic → AP. Circulația pulmonară este redusă la cei cu stenoză pulmonară și DSV mic. Obișnuit este prezentă cianoza cu hipoxie. Cazurile fără stenoză pulmonară, cu DSV larg și flux pulmonar crescut evoluează mai favorabil, uneori cu insuficiență cardiacă și mai rar cu boală pulmonară vasculară obstructivă.

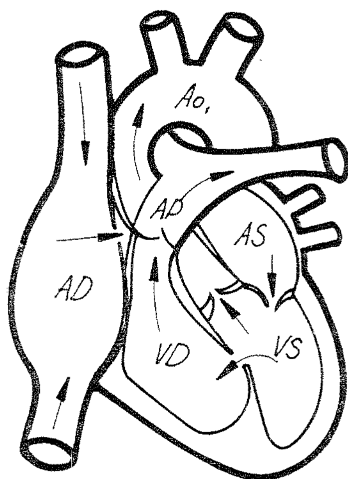


Fig. 27. Atrezie tricuspidiană cu DSA și comunicare interventriculară.

Tablou clinic. Sunt două forme clinice mai frecvente: o formă cu cianoză și hipoxie, iar alta fără cianoză sau cu cianoză discretă. Pacienții cu cianoză au o dezvoltare mai redusă, lipotomii, sincope, tulburări psihice, hipocratism, frecvent poziție pe vine, dispnee și nu au sufluri. Pacienții fără cianoză pot fi cu simptome reduse sau cu simptome produse de insuficiența cardiacă sau boala pulmonară vasculară obstructivă.

La examenul clinic se notează sufluri sistolice (DSA, SP), freamăt sistolic (DSV), zgomot 2 clivat, galopuri stângi și eventual semne de insuficiență cardiacă.

Explorări. *Examenul ECG* arată o axă QRS la stânga și lărgirea AD și HVS la bolnavii cu cianoză. *Examenul radiologic* la cei cu cianoză indică vascularizație pulmonară redusă, concavitate la locul AP, lărgirea AD și VS, iar la cei cu cianoză circulație pulmonară crescută, artera pulmonară lărgită și o cardiomegalie moderată.

Examenul Eco-M și 2D arată VD absent sau mic, VS lărgit, absența valvei tricuspide și asocierea de alte anomalii.

Cateterismul și cardioangiografia precizează anomaliile structurale, fluxul sanguin, presiunile, șunturile și raportul între fluxul pulmonar și cel sistemic.

Diagnosticul pozitiv al AT, în general, se bazează pe cianoză, absența de sufluri (frecvent), axa QRS la stânga, HVS și adesea circulația pulmonară redusă.

Diagnosticul diferențial al AT se face cu TF, ventricul unic, atrezie pulmonară, canal A–V cu SP, trunchiul arterial comun și altele.

Evoluția este în general severă, cu mortalitate de 75% în primul an și 90% la 10 ani. Complicațiile mai frecvente sunt: sincope, hipoxie severă, insuficiență cardiacă, tromboze, abces cerebral, endocardită infecțioasă.

Tratamentul medical la AT cu flux pulmonar redus și cianoză la naștere se face cu perfuzia cu prostaglandină. Trebuie avute în vedere măsuri de combatere a cianozei, acidozei și a endocarditei infecțioase, iar la cei cu flux pulmonar crescut, a insuficienței cardiace și a infecțiilor pulmonare.

Tratamentul chirurgical utilizează metode în relație cu severitatea și tipul anomaliei. La bolnavii cu flux pulmonar crescut se aplică operații paleative, septostomie cu balon Raskind, banding AP, iar la cei cu flux pulmonar redus

comunicare sistemică-AP, (Blalock-Taussig, Waterston) sau comunicare cavă superioară-AP (operația Gleen). La vârsta de 6–8 ani se pot realiza operații funcționale cum este procedeul Fontan (legătura AD → AP cu închiderea DSA).

FISTULA ARTERIO-VENOASĂ PULMONARĂ

Fistulele arterio-venoase pulmonare au mai multe *forme anatomice*: unice, multiple, difuze, variate ca mărime. Frecvent (50%) sindromul Rendu-Osler-Weber este prezent.

Sub raport *fiziopatologic* presiunea O_2 scade în AS, VS și circulația sistemică și apare cianoză cu hipocratism digital.

Manifestările clinice includ hemoptizii, epistaxis, hemoragii digestive, simptome cerebrale (amețeli, tulburări de vedere, disartrie, convulsii) și fenomene determinate de tromboze, abces cerebral sau embolii paradoxale. La auscultația la nivelul toracelui, în afara cordului, se poate percepe un suflu sistolic sau continuu. Observarea la nivelul mucoaselor de leziuni angiomatoase este de mare utilitate pentru diagnostic.

Examenul radiologic poate arăta o opacitate sau mai multe opacități, relativ rotunde, pulmonare. Angiografia prin cateterismul arterei pulmonare precizează diagnosticul. *Tratamentul* la cazuri cu hemoptizii severe constă în embolizări locale, lobectomii sau rezecții pulmonare.

BOLI CARDIACE CONGENITALE CIANOGENE CU FLUX PULMONAR CRESCUT

TRANSPOZIȚIA NECORECTATĂ A MARILOR VASE (TMV)

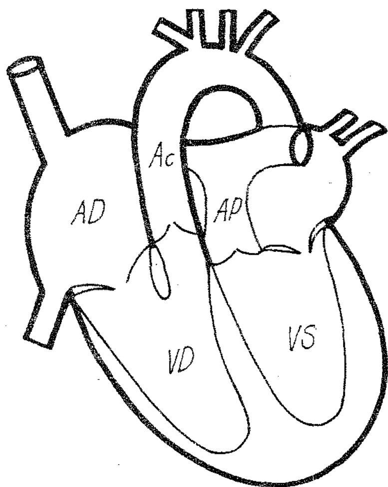


Fig. 28. – Transpoziție necorectată a marilor vase.

TMV necorectată apare la 9–10% din BCC și mai frecvent la bărbați.

Anatomic, există o concordanță între atrii și ventriculi, dar o discordanță între ventriculi și vasele mari, aorta pleacă din VD, iar artera pulmonară din VS. Frecvent VD este la dreapta VS, iar aorta la dreapta arterei pulmonare (fig. 28). Cele două circulații sunt independente și supraviețuirea este posibilă prin asocierea de anomalii ce realizează șunturi între cele două circulații: DSA (20%), *foramen ovale* deschis, DSV (30%) sau PCA. Sunt și alte asocieri: SP, CAo, anomalii de artere coronare și altele.

Fiziopatologia TMV necorectată este complexă. Sunt două circulații

independente: prima, fluxul venos sistemic → AD → VD → Ao → circulație arterială → venoasă → cu reluarea circuitului; al doilea circuit, întoarcerea venoasă pulmonară → AS → VS → AP → cu reluarea circuitului. Supraviețuirea este posibilă numai prin asocierea de comunicări între cele două circulații, prin DSA, DSV, PCA. Tabloul hemodinamic depinde de combinația defectelor, de șunturile dintre cele două circulații, de relația dintre rezistențele vasculare, pulmonare și sistemice ca și de dezvoltarea circulației bronhopulmonare.

Comun în TMV există o presiune O_2 scăzută în aortă și crescută în AP, iar presiunea sistolică în VD este egală cu cea din Ao. Direcția fluxurilor la șunturi în caz de PCA este de la Ao la AP, iar la DSA și DSV șuntul este bidirecțional. În cazul absenței de șunturi viața nu e posibilă decât prin crearea de șunturi artificiale. La șunturile largi poate apărea insuficiență cardiacă și ulterior boală pulmonară vasculară obstructivă, iar la cele mici domină cianoza cu hipoxia. Asocierea de stenoză pulmonară la șunturi creează o situație hemodinamică mai favorabilă.

Tablou clinic. Bolnavii cu TMV necorectată au *cianoză severă de la naștere.* Aproximativ 90% decedează în primul an. Sunt prezente cianoza, tahipneea, dispneea și întârzierea dezvoltării. *La examenul fizic* sunt comune cianoza, hipocratismul, pulsatilitatea VD parasternală, zgomotul întâi întărit și clivarea zgomotului doi și sufluri sistolice necaracteristice. La apariția insuficienței cardiace congestive se constată zgomote de galop, stază pulmonară și hepatomegalie. La datele clinice se adaugă semnele anomaliilor congenitale asociate: DSA, DSV, SP, PCA.

Explorări. *Examenul ECG* prezintă modificări ce corespund lărgirii AD și HVD. La DSV larg sunt modificări de HVS și lărgire de AS, iar la stenoza pulmonară sau hipertensiune pulmonară, HVD marcată.

Examenul radiologic este de mare utilitate. Se observă o mărire cardiacă progresivă, o formă ovală a inimii cu pedicul vascular mic, creșterea vascularizației pulmonare și rar arcul aortic la dreapta. Asocierea unor anomalii pot aduce modificări radiologice suplimentare.

Examenul Eco-M și 2D aduce date esențiale precizând originea Ao din VD și a AP din VS, precum și anomaliile asociate.

Cateterismul și angiografia precizează transpoziția marilor vase, severitatea hipoxiei, presiunile la nivelul cavităților și vaselor, șunturile și structura anomaliilor.

Diagnosticul TMV necorectate se bazează pe cianoză de la naștere, absența deseori de sufluri, vascularizație pulmonară crescută și datele de la explorări.

Diagnosticul diferențial se realizează cu TF, ventricul unic, VD și VS cu dublă ieșire și trunchiul comun.

Evoluția și prognosticul TMV necorectate. TMV cu sept intact are o evoluție nefavorabilă. Asocierea cu șunturi permite o supraviețuire cu complicații.

Tratamentele chirurgicale paleative și complete asigură o evoluție mai favorabilă.

Complicațiile TMV necorectate sunt: aritmii, insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară, accidente cerebrale vasculare.

Tratament medical și chirurgical. Perfuzia cu prostaglandin 0,05–0,1 mg/kg/min după naștere poate menține canalul arterial permeabil.

De mare utilitate este realizarea unei comunicări interatriale, septostomie cu sondă cu balon Rashkind sau septostomie chirurgicală (Blalock-Hanlon). În

caz de insuficiență cardiacă se poate aplica metoda „banding" arterei pulmonare. La 1–2 ani se aplică variate tipuri de corecții chirurgicale, care duc la bune rezultate, o evoluție favorabilă și o mortalitate redusă (2–7%) (Albert, Mustard-Senning, Mustard, Senning, Jatenne, Rastelli). Alegerea metodei depinde de vârstă, asocierea de anomalii și experiența echipei chirurgicale.

TRANSPOZIȚIA CORECTATĂ A MARILOR VASE

Incidența este rară, iar evoluția este normală în absența unor anomalii asociate. Anomalia constă în inversarea celor doi ventriculi cu valva atrioventriculară corespunzătoare (VS cu valva mitrală la dreapta și VD cu valva tricuspidă la stânga) și cu o poziție anormală a aortei și arterei pulmonare care este situată posterior. Se poate asocia DSV, DSA, SP, atrezie tricuspidiană, anomalie Ebstein și altele.

Tulburările fiziopatologice sunt absente la TMV corectată, dar se manifestă la anomalii asociate.

Datele clinice sunt nespecifice sau absente. Zgomotul I este întărit la bază. În cazul unor anomalii asociate apar simptome generate de acestea, ca și de aritmii, blocuri A–V, insuficiență cardiacă. *Datele examenului fizic* pot sugera leziuni asociate prin apariția de sufluri sau modificări de zgomote.

Explorări. *Examenul radiologic* arată absența arcului pulmonar și a curburei aortei spre stânga și un hil drept ridicat și proeminent (aspectul „căderii de apă"). *La examenul ECG* se observă unde Q în V_3R, V_1, V_2, VR, VF; absența de Q în V_5, V_6; blocuri A–V gr. I, II (10–15%); uneori aspect de preexcitație. *Examenul Eco* indică inversarea valvelor A–V și poziția anormală a marilor vase. *La cateterism și coronarografie* se evidențiază inversarea coroanelor și anomalii asociate.

Evoluția este în relație cu anomaliile asociate, iar tratamentul este indicat când acestea produc tulburări semnificative.

VENTRICUL DREPT CU DUBLĂ IEȘIRE (complex Taussig-Bing)

Incidența este foarte rară (0,5%). Aorta și artera pulmonară își au originea în VD având orificii proprii. Ao este la dreapta AP (poziția D) sau la stânga (poziția L). Se asociază adesea SP, CAo, DSA, canal AV, PCA.

În general asocierea de SP duce la cianoză, iar de DSV la insuficiență cardiacă.

Explorările neinvazive, în primul rând ecografia și, la nevoie, cateterismul, precizează diagnosticul.

Tratamentul medical are în vedere insuficiența cardiacă sau alte complicații. *Tratamentul chirurgical* constă în „banding" al AP la DSV asociat, de by-pass între Ao și AP la SP și corecția totală cu stabilirea conexiunii între VS și Ao.

VENTRICUL STÂNG CU DUBLĂ IEŞIRE

Anomalia este foarte rară. *Anatomic*, din VS pleacă Ao şi Ap. Se asociază obişnuit DSV şi SP infundibulară.

Fiziopatologic şi clinic, în caz de DSV poate apărea insuficienţa cardiacă, iar la SP cianoza. *Explorările neinvazive şi cateterismul* la nevoie precizează diagnosticul afecţiunii şi al anomaliilor asociate. *Tratamentul chirurgical* va fi paleativ prin banding AP la insuficienţă cardiacă şi corecţie completă cu închiderea DSV şi realizarea unui conduct între VD şi AP (Rastelli).

ÎNTOARCEREA VENOASĂ PULMONARĂ ANORMALĂ, PARŢIALĂ SAU TOTALĂ

În întoarcerea parţială a venelor pulmonare există o deschidere a venelor pulmonare în AD sau cava superioară sau inferioară. Sunt *4 variante mai comune:* 1. venele lobului superior şi mediu drept în vena cavă superioară, asociat sau nu cu DSA tip sinus venos; 2. venele plămânului drept deschise în AD; 3. venele plămânului drept deschise în cava inferioară; 4. venele plămânului stâng drenate în vena brahiocefalică stângă.

Manifestările clinice sunt produse adesea de asocierea, relativ frecventă, cu DSA. Se notează oboseală, dispnee şi infecţii respiratorii.

Suflul sistolic uşor sau mediu poate fi prezent legat de fluxul sanguin crescut sau prin DSA.

Explorări. *La Rx toracic* se observă unele dilataţii ale venelor cave, ale arterei pulmonare şi încărcare vasculară pulmonară.

Examenul Eco poate indica dilataţii ale cavităţilor cordului drept, defect septal atrial.

Cateterismul cardiac şi *vascular* precizează anomaliile de deschidere a venelor, fluxul pulmonar crescut şi o eventuală creştere a presiunii în circulaţia pulmonară. Evoluţia este uneori complicată prin apariţia insuficienţei cardiace sau hipertensiunii pulmonare.

Tratamentul constă în restabilirea conexiunii venoase cu AS şi închiderea DSA dacă este asociat.

SINDROMUL CORDULUI STÂNG HIPOPLAZIC

Sindromul include hipoplazia aortei, atrezie sau stenoză aortică, fibroelastoză endocardică, VS mic şi stenoză sau atrezie mitrală. Elementul comun este o insuficienţă cardiacă ce apare din prima săptămână după naştere. Apar fenomene compensatorii prin deschiderea de *foramen ovale,* PCA şi hipertrofia VD.

Tabloul clinic este dominat de insuficienţa cardiacă, hipoxemie şi acidoză metabolică, uneori în primele săptămâni după naştere.

Explorările neinvazive şi în primul rând cea ecografică, alături de datele clinice, asigură diagnosticul.

Mortalitatea este crescută în primele ore după naştere. Anomalia poate fi diagnosticată la 18 săptămâni de sarcină prin Eco fetală, când se poate întrerupe sarcina.

Tratamentul medical este aplicat precoce la complicaţii. Tratamentul chirurgical este paleativ sub formă de comunicare protetică între VD şi Ao, banding AP, comunicare interatrială şi anastomoză AD–AP. Transplantul cardiac este o terapie de excepţie.

SINDROMUL EISENMENGER

Se produce prin inversarea şunturilor în DSA, DSV sau PCA. În aceste anomalii *apare boala vasculară pulmonară* prin creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi a hipertensiunii pulmonare secundare fluxului crescut pulmonar, lipsa regresiei tipului fetal al vascularizaţiei pulmonare şi posibil o predispoziţie genetică. Iniţial se produce un şunt bidirecţional şi ulterior un şunt dreapta-stânga, cu apariţia cianozei şi a hipocratismului digital.

Datele clinice. În istoric, se remarcă din copilărie şi adolescenţă existenţa unei afecţiuni cu şunt stânga-dreapta fără cianoză, eventual insuficienţă cardiacă. Ulterior apar cianoză, hipocratism, dispnee la efort, hemoptizii, angină, sincope, aritmii şi fenomene de insuficienţă cardiacă dreaptă. La examenul fizic se constată S_2 întărit, galop presistolic al VD, clic de ejecţie a VD, suflu diastolic la focarul pulmonar şi suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană.

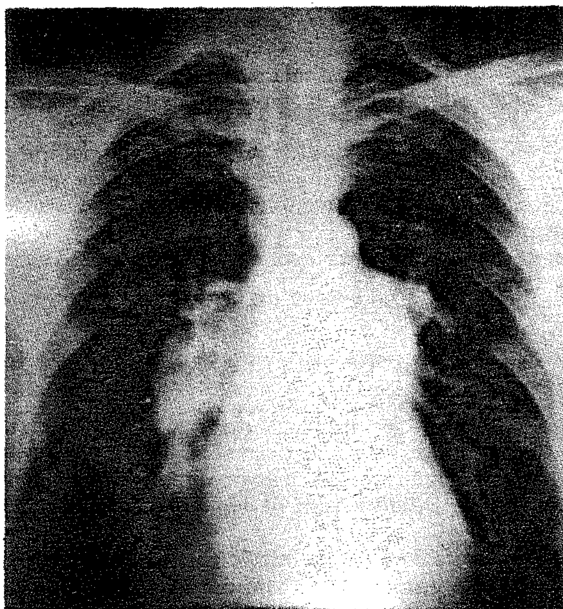


Fig. 29. – Ex. Rx. Sindrom Eisenmenger la DSA.

Explorări. *Examenul ECG* indică HDV şi bloc de ramură dreaptă. *Examenul radiologic* arată cardiomegalie, dilataţia arterei pulmonare şi reducerea vascularizaţiei pulmonare periferice (fig. 29). *Examenul Eco* indică leziunea congenitală, iar Eco-Doppler sensul şuntului. *Cateterismul şi angiografia* sunt indicate la cazuri selectate. Decesul este frecvent prin insuficienţă cardiacă, aritmii, infarct pulmonar.

Tratamentul medical vizează reducerea policitemiei (prin sângerări), blocanţi de calciu, tratamentul aritmiilor şi a altor complicaţii. Sarcina nu este bine tolerată. Nu este indicată intervenţia chirurgicală.

S-a efectuat la unele cazuri transplant cord-plămân cu rezultate bune.

În sprijinul diagnosticului este poziţia simetrică centrală a ficatului, absenţa sau spline multiple la examenul scintigrafic şi prezenţa de corpi Heinz şi Howell-Jolly la examenul hematologic.

DATE GENERALE PRIVIND PREVENIREA ŞI CONTROLUL PACIENŢILOR CU BOLI CARDIACE CONGENITALE

Cunoaşterea mai bună a cauzelor BCC, cum sunt influenţele genetice şi boli sau factori de risc la gravide (diabet zaharat, rubeolă, alcool, fumat, medicamente, radiaţii etc.) permit, în prezent, o reală prevenire a acestor afecţiuni. Prevenirea poate fi realizată prin sfat genetic la părinţii cu BCC , prin imunizare împotriva rubeolei, prin îndepărtarea factorilor de risc, băuturilor alcoolice, fumatului, medicamentelor (tranchilizante, litiu, anticonvulsivante etc.), a radiaţiilor şi alţi factori.

Este recomandată *extinderea diagnosticului anomaliilor cardiovasculare* la perioada antenatală, prin aplicarea ecocardiografiei la diagnostic *in utero,* după vârsta de 18 săptămâni a fătului. Ecografia permite diagnosticul unor anomalii grave cardiovasculare, uneori şi sistemice, ce indică întreruperea sarcinii sau eventual naşterea într-un centru unde se poate face un tratament specializat, medical sau chirurgical după naştere.

Imediat după naştere este necesar să se realizeze diagnosticul nou-născuţilor ce prezintă cianoză sau insuficienţă cardiacă. Aplicarea ecocardiografiei este de mare ajutor în diagnostic şi evaluarea severităţii anomaliilor identificate. Se va efectua cateterism intervenţional în transpoziţii necorectate ale marilor vase, tratament farmacologic de menţinere a canalului arterial permeabil (prostaglandine) în unele anomalii sau închiderea acestuia (indometacin), valvuloplastii în stenoze valvulare şi angioplastii în coarctaţia aortei.

La cazuri selecţionate *se vor realiza intervenţii chirurgicale paleative sau de corecţie totală.*

Metodele terapeutice moderne au crescut supravieţuirea copiilor cu BCC, dar au creat şi necesitatea unei supravegheri şi control periodic. Urmărirea periodică este necesară pentru identificarea şi controlul a trei factori: disfuncţia sau insuficienţa ventriculului stâng, aritmiile cardiace şi degenerarea materialelor protetice în timp. Prevenirea endocarditei infecţioase este de asemenea un obiectiv permanent.

Examenele medicale în şcoli permit depistarea bolilor cardiace congenitale, în special a celor necianogene şi un tratament mai precoce.

Pacienții, după intervenții chirurgicale mai ales dacă acestea nu sunt realizate timpuriu, prezintă uneori tulburări. S-a propus o clasificare funcțională a acestor pacienți (Somerville): stadiul I: absența tulburărilor, viață normală, sarcină permisă; stadiul 2: simptome ușoare, moderate, activitate profesională, sarcina posibilă; stadiul 3: simptome severe, nu activități fizice, profesionale; stadiul 4: activitate limitată, dependent.

Medicul cardiolog și medicul pediatru trebuie să abordeze fiecare caz individual în ceea ce privește școlarizarea, orientarea profesională și posibilitatea sarcinii. Formarea unui număr suficient de cardiologi, pregătirea medicilor pediatrii și dezvoltarea de noi centre de cateterism intervențional și chirurgical pot contribui la diagnosticul și tratamentul BCC, care reprezintă o problemă prioritară în cardiologie.

CAPITOLUL XIII

ATEROGENEZA. FACTORII DE RISC

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. D. IOSIFESCU

Ateroscleroza reprezintă astăzi cea mai frecventă cauză de deces în lume şi în special în țările dezvoltate. Ea este în principal o boală vasculară localizată în arterele musculare medii şi în arterele elastice mari. Progresia leziunilor şi complicațiilor acestora conduc la modificări ischemice sau necroză, în raport cu sediul şi severitatea afectării fluxului sanguin. Cele mai frecvente manifestări ale aterosclerozei sunt cardiopatia ischemică – cu diferitele sale forme anatomoclinice –, ischemia şi infarctul cerebral, sindroamele de ischemie periferică sau viscerală, dilatațiile anevrismale etc.

Se consideră, în prezent, că ateroscleroza nu reprezintă o simplă senescență vasculară, ci este o boală cu evoluție progresivă, debutată în copilărie şi care se poate manifesta clinic la adult, mai precoce sau mai tardiv.

Sub aspect patogenic, ateroscleroza este un proces multifactorial complex, în care sunt implicate diferite tipuri de celule, atât ale peretelui vascular (endoteliale, celule musculare netede, fibroblaşti), cât şi celulele provenite din curentul sanguin (macrofage, limfocite, plachete). În evoluția bolii participă, într-o interacțiune complexă, citokine, factori de creştere, diverse molecule active biologic, care mediază apariția şi progresia leziunilor aterosclerotice.

Sub aspect morfologic, leziunile de ateroscleroză sunt de o mare diversitate, în raport cu stadiul lor evolutiv şi parțial cu localizarea lor; leziunile pot fi incipiente, stabile sau avansate, complicate. *Consecințele clinice* ale aterosclerozei sunt de asemenea extrem de variate, dar multe din leziunile de aterom rămân asimptomatice, pentru lungi perioade de timp sau pentru toată viața.

Termenul de ateroscleroză provine din cuvintele greceşti Athero=terci şi Sclerosis=induraţie, şi este caracteristic pentru aspectul plăcii de aterom avansate. Există însă o mare diversitate a leziunilor aterosclerotice, în funcţie de raportul dintre componentele lipidice şi fibromusculare.

Există astăzi un număr extrem de mare de cercetări în curs şi o literatură ştiinţifică vastă dedicată studiului diverselor aspecte ale aterosclerozei, la care participă morfopatologi şi specialişti în biologie celulară, biochimişti, epidemiologi, cardiologi, neurologi, specialişti în cardiologie intervenţională sau cardiochirurgi etc. Cercetările sunt centrate în special pe domeniile aterogenezei, clasificării leziunilor, rolului factorilor de risc, metodelor de diagnostic ale leziunilor, terapiei aterosclerozei, prevenţiei primare şi secundare a bolii, regresiei aterosclerozei.

În prezentul capitol se vor aborda: I. Structura leziunilor aterosclerotice. II. Factorii de risc ai aterosclerozei. III. Patogenia aterosclerozei. IV. Evolutivitatea leziunilor aterosclerotice.

I. STRUCTURA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

Pentru înţelegerea modificărilor morfologice care apar în ateroscleroză este utilă o recapitulare succintă a structurii peretelui arterial al arterelor musculare şi arterelor elastice, unde sunt localizate leziunile de aterom. Acesta este constituit anatomic din trei straturi: intima, media şi adventicea.

Intima, se află în contact cu sângele; ea este locul în care se iniţiază leziunile de aterom. La nivelul său se găsesc: endoteliul alcătuit din celule endoteliale unistratificate, situat luminal; lamina elastică internă sau membrana bazală, alcătuită din ţesut conjunctiv; stratul subendotelial, prezent la unele tipuri de artere, compus din fibre de colagen, fibre elastice, celule musculare netede puţine şi fibroblaşti.

Media este alcătuită din celule musculare netede, dispuse în straturi spiralate, ataşate unul de celălalt, variabile ca număr la diferite tipuri de artere. Ea conţine de asemenea fibre de colagen, dispuse în fascicule şi o reţea de fibre elastice. Este separată de intimă şi adventice prin lamina elastică internă, respectiv externă. Arterele elastice conţin multiple lamine de celule musculare netede, într-o structură complexă de lamine elastice.

Adventicea, stratul parietal extern al arterei, are o grosime variabilă, în funcţie de tipul şi localizarea vasului. Ea conţine ţesut fibroelastic, vase nutritive (vasa vasorum) şi fibre nervoase.

Peretele arterial (normal) prezintă modificări fiziologice adaptative la forţele mecanice specifice, secundare modificărilor locale ale fluxului sanguin sau tensiunii parietale din artere. Acestea sunt *îngroşările intimale*. Ele reprezintă modificări morfologice autolimitate, care apar încă din copilărie, în special la bifurcaţia arterială şi care nu modifică fluxul sanguin, indiferent de vârstă. Îngroşările intimale, diferite deci de leziunile aterosclerotice, sunt determinate histologic de existenţa în regiunea subendotelială a două straturi:

– un strat conjunctic, alcătuit din proteoglicani, fibre elastice, rare celule musculare netede izolate şi rare macrofage, numit *strat proteoglicanic;*

– un strat adiacent mediei, alcătuit din celule musculare netede grupate, fibre elastice şi colagen, numit strat musculoelastic.

Îngroşările intimale pot fi *eccentrice*, la nivelul bifurcărilor arteriale, pe peretele extern al vasului – opus locului bifurcării, sau *circumferenţiale*. Primele mai sunt denumite şi hiperplazie intimală focală, pe când ultimele îngroşări intimale musculoelastice. În timp, practic în mai multe decade, lipidele tind să se acumuleze în aceste îngroşări intimale, putând transforma îngroşările adaptative în unele obstructive. Evoluţia modificărilor intimale adaptative spre leziuni precoce de ateroscleroză este neobligatorie.

Leziunile de ateroscleroză constituită afectează în general arterele musculare de calibru mediu, cum sunt: arterele coronare (epicardice), cerebrale, carotide, renale, mezenterice, arterele membrelor inferioare. Arterele mari, cum este aorta, în special în regiunea abdominală, este adesea sediul unor leziuni extensive şi complicate, deseori nemanifeste clinic.

Tipurile lezionale, descrise generic ca ateroscleroză sau ateromatoză, sunt relativ variate, în raport cu stadiul evolutiv. Clasic se descriu 3 tipuri de leziuni aterosclerotice: striurile lipidice (*fatty streack*), placa fibroasă şi leziunea complicată. Clasificarea IMS include în afara celor trei termeni amintiţi, termenul de aterom, pentru a distinge leziunile avansate – cu o componentă lipidică predominantă (aterom), de cele în care predomină componenta de colagen (placa fibroasă). În prezent termenul de aterom este folosit pentru a defini întregul proces patologic, fiind analog termenului de ateroscleroză.

Din punct de vedere didactic şi clasic, se descriu 3 tipuri de leziuni aterosclerotice:

1. **Striurile lipidice** (*fatty streak*) sunt leziuni vizibile macroscopic şi reprezintă modificările precoce ale bolii.

Macroscopic se prezintă ca discrete proeminenţe, sub formă de striaţii gălbui, ale peretelui vascular.

Microscopic, există o acumulare de celule spumoase (*foam cells*) provenite din macrofage, celule T şi un mic număr de celule musculare netede. Macrofagele rezultă din transformarea monocitelor sanguine pătrunse subendotelial, care apoi se încarcă cu grăsimi (colesterol, esteri de colesterol), rezultând aspectul caracteristic de celule spumoase. Celulele musculare netede, prezente în număr din ce în ce mai mare, odată cu progresia leziunilor, conţin incluziuni lipidice şi contribuie la protruzia luminală a leziunii.

Relaţia între striurile lipidice şi ateroscleroza constituită nu este precis definită, deşi majoritatea datelor susţin ipoteza că acestea sunt precursorul unor leziuni mai complexe. Striurile lipidice apar în copilărie, cresc şi descresc la adolescenţă şi în perioada maturităţii şi sunt ubicuitoare la persoanele care au o mare incidenţă a bolii coronariene. În patologia umană, ca şi în modelele experimentale de ateroscleroză, striurile lipidice se întâlnesc în aceleaşi locuri unde mai târziu se dezvoltă leziuni mai complexe. La persoane tinere prevalenţa striurilor lipidice este direct corelată cu nivelul plasmatic al LDL şi invers corelată cu nivelul HDL.

2. **Placa fibroasă sau placa de aterom fibroasă** (fibroaterom) reprezintă o leziune avansată aterosclerotică. Plăcile fibroase sunt vizibile *macroscopic*, proeminente în lumenul arterial; majoritatea sunt eccentrice şi protruzia lor în lumenul vascular nu compromite fluxul sanguin. Unele plăci fibroase realizează însă stenoze concentrice.

Microscopic placa de aterom fibroasă este alcătuită dintr-un cap (acoperiș) fibros, o zonă celulară și un nucleu necrotic (fig. 1):

– capul fibros, dispus spre lumen, conține colagen, proteoglicani și fibre musculare netede proliferate intimal; el este acoperit de celule endoteliale;

– zona celulară în jurul capului fibros conține celule musculare netede, limfocite și macrofage încărcate cu lipide;

– nucleul necrotic conține resturi celulare, lipide, cristale de colesterol și calciu (*lipid core*).

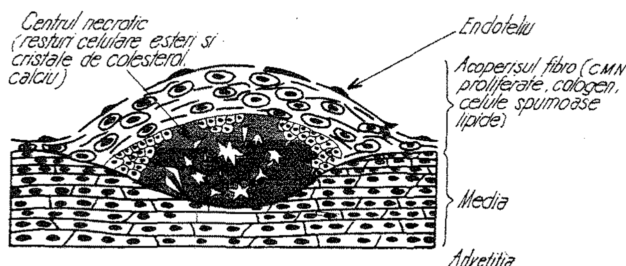


Fig. 1. – Morfologia plăcii aterosclcroase

Placa fibroasă se poate însoți sau nu de modificări ale mediei și adventicei. Ea este o leziune metabolic activă, monocitele intră și ies de la nivelul plăcii, astfel încât mișcarea LDL colesterolului este bidirecțională în relație cu leziunea.

Plăcile de aterom diferă însă ca structură: unele sunt dens fibroase și conțin puține lipide (ca de exemplu în arterele superficiale la fumători), pe când altele sunt bogate în grăsimi, plăci „moi" (ca de exemplu în arterele coronare la persoanele hipercolesterolemice).

TABELUL I

Termenii folosiți pentru a defini diferite tipuri de leziuni de ateroscleroză

(după Stary H.C. și colab.)

Termenii leziunilor aterosclerotice în clasificarea histologică		*Alți termeni pentru aceeași leziune*	
Tipul I	Leziune inițială		
Tipul II a	Leziune tip II predispusă la progresie	„Fatty streak" Leziuni inițiale (precoce)	
II b	Tip II rezistentă la progresie		
Tipul III	Leziune intermediară (preaterom)		
Tipul IV	Aterom	Placă ateromatoasă	
		Placă fibrolipidică	
Tipul V a	Fibroaterom	Placă fibroasă	
V b	Leziune calcificată	Placă calcificată	Leziuni avansate
V c	Leziune fibrotică	Placă	
Tipul VI	Leziune cu defect de suprafață (endoteliu) și/sau hematom-hemoragie și/sau trombuși	Leziune complicată, Placă complicată	

Leziunile avansate de aterom – ca plăcile fibroase – pot realiza modificări vasculare oclusive parțial, cu afectarea minimă a fluxului, pot realiza stenoze „critice“ (cu ischemie severă) sau pot obstrua total lumenul arterei afectate. Adesea însă, ele sunt locul în care se produc „leziunile complicate“ ale aterosclerozei.

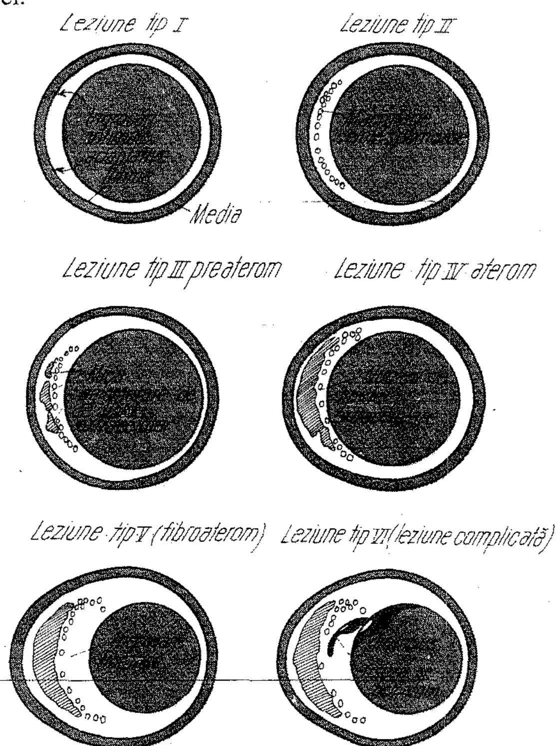


Fig. 2. – Dinamica leziunilor de aterom (tipuri lezionale) (după Stary 1995)

3. **Placa de aterom complicată** este rezultatul fisurii, rupturii sau ulcerației unei plăci de aterom, de obicei cu conținut bogat în lipide. Fisurile și rupturile superficiale pot produce numai tromboze plachetare în interiorul plăcii; dacă rupturile sunt mai mari (de ex. expun nucleul de lipide din placă sau ajung în medie), se constituie hematoame sau hemoragii locale sau tromboze. Placa complicată este o leziune „instabilă“, de obicei exprimată clinic prin sindroame coronariene acute. Factorii care joacă rol în producerea sau facilitarea disrupției intimale (și a trombozei) sunt multipli: celulele inflamatorii din leziune, eliberarea de substanțe toxice și enzime proteolitice de către macrofagele din leziune, compoziția lipidică a plăcii, spasmul vascular, stresul vascular.

Modificarea morfologică cea mai pregnantă a leziunii de aterom complicate este tromboza. Trobușii pot fi minimi (microscopici), dar alții sunt mari,

parţial sau total oclusivi. În multe cazuri depozitele trombotice sunt recurente, din cauza mediului trombogen realizat de fisura-ruptura plăcii. Încorporarea repetată a trombilor (sau a hemoragiilor) în leziune, într-o perioadă de luni sau ani, contribuie la stenozarea lumenului vascular. Unii trombi însă continuă să crească rapid şi să obstrueze complet lumenul vascular în câteva ore sau zile.

Recent (1995) „The Commitee on Vascular Lesion of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association" a recomandat *o nouă clasificare histologică a leziunilor de ateroscleroză.*

Leziunile sunt clasificate în 6 tipuri, şi câteva subtipuri (tabelul I şi fig. 2.).

Tipurile lezionale I şi II se întâlnesc la copii, deşi se pot găsi şi la adulţi. Astfel de leziuni sunt denumite precoce sau iniţiale, ele nu îngroaşă apreciabil peretele arterial şi astfel nu modifică fluxul sanguin. Tipul III de leziune poate să apară în adolescenţă, şi prin compoziţia sa, este intermediar între stria lipidică (tipul II) şi aterom (tipul IV); tipul III mai este denumit şi preaterom. Tipurile IV–VI sunt considerate leziuni avansate. Disoluţia şi dezorganizarea intimei la nivelul leziunii indică, sub aspect biologic şi morfologic, că leziunea a devenit avansată. Disoluţia arhitecturii intimale, în tipul IV, este produsă de masa extracelulară de lipide (*lipid core*). Leziunile de tip IV nu reduc fluxul sanguin

Nomenclatura şi aspectul histologic	*Secvenţa progresiunii*	*Mecanismul principal de creştere*	*Debutul*	*Corelaţia clinică*
Leziune tip I macrofage izolate, celule spumoase	I	Creşterea principală prin acumularea de lipide	Din prima decadă	clinic „silent"
Leziune tip II (stria lipidică) acumulare de lipide intracelular (în principal)	II			
Leziune tip III (intermediară) modificări tip II plus mic depozit de lipide extracelular	III		Din a III-a decadă	
Leziune tip IV (aterom) modificări tip II plus nucleu de lipide extracelular	IV			Clinic „silent" sau simptomatică
Leziune tip V (fibroaterom) nucleu lipidic plus straturi fibrotice sau mul-tiple nuclee lipidice şi straturi fibrotice sau depozite calcare sau modificări predominent fibrotice	V	Creşterea accelerată prin fibre netede musculare şi colagen	Din a IV-a decadă	
Leziune tip VI (complicată) defect de suprafaţă hematom-hemoragie trombus	VI	Tromboză hematom		

Fig. 3. – Diagramă indicând secvenţa evoluţiei leziunilor de ateroscleroză de la tipul I la tipul VI (după Stary H.C. şi colab.).

sau îl reduc minim, astfel încât sunt de regulă asimptomatice clinic. În tipurile lezionale V şi VI se găsesc stenoze vasculare – adesea critice – sau tromboze şi/sau hemoragii, rezultat al complicării leziunii (tipul VI).

Progresia leziunilor, de la tipul I la VI, se face prin mecanisme de creştere diferite, în mai multe decade de viaţă (fig. 3). În raport cu tipul lezional manifestările clinice pot fi absente sau prezente.

II. FACTORII DE RISC AI ATEROSCLEROZEI

Termenul „factor de risc" a apărut în jurul anului 1960 ca rezultat al studiilor epidemiologice, care indicau asociaţia între unele caracteristice ale grupurilor populaţionale studiate şi apariţia mai frecventă a cardiopatiei ischemice şi a altor condiţii clinice produse de ateroscleroză. Hipertensiunea arterială (HTA) a fost primul factor de risc demonstrat a interveni în producerea şi evoluţia cardiopatiei ischemice. Ulterior, atenţia s-a concentrat asupra dislipidemiilor care au devenit un element central în aterogeneză. În decurs de aproape 2 decenii conceptul factorilor de risc pentru cardiopatia ischemică şi ateroscleroză a fost solid şi definitiv edificat şi el are în prezent o fundamentare epidemiologică, clinică, experimentală, e morfopatologică şi terapeutică.

„Factorii de risc" definesc acele caracteristici care se găsesc la persoane sănătoase şi care sunt asociate statistic cu posibilitatea apariţiei subsecvente a cardiopatiei ischemice (şi/sau a altor boli cardiovasculare aterosclerotice). În sens larg factorii de risc includ caracteristici ale modului de viaţă („stil de viaţă"), caracteristici biochimice şi fiziologice, precum şi unele elemente

TABELUL II

Stilul de viaţă şi caracteristicile asociate cu creşterea riscului pentru cardiopatia ischemică

Stil de viaţă
- Alimentaţie bogată în grăsimi saturate, colesterol şi calciu
- Fumat
- Consum de alcool
- Sedentarism

Caracteristici biochimice sau fiziologice (modificabile)
- Creşterea colesterolului total plasmatic (LDL colesterol)
- Hipertensiunea arterială
- Nivelul plasmatic scăzut al HDL colesterol
- Diabetul zaharat sau scăderea toleranţei la glucoză
- Obezitatea
- Factorii trombogeni

Caracteristici individuale (nemodificabile)
- Vârsta
- Sexul
- Istoric familial de cardiopatie ischemică sau de boli cardiovasculare aterosclerotice la vârste relativ tinere (bărbaţi sub 55 ani, femei sub 65 ani).
- Istoric personal de cardiopatie ischemică sau de alte boli cardiovasculare aterosclerotice.

personale nemodificabile. În tabelul II sunt consemnați factorii de risc pentru cardiopatia ischemică, așa cum au fost precizați în 1994 (Societatea Europeană de Cardiologie, Societatea Europeană de Ateroscleroză și Societatea Europeană de Hipertensiune).

Deși factorii de risc au o relație dovedită de probabilitate, predicție, pentru cardiopatia ischemică și ateroscleroză, această relație nu este însă și de strictă cauzalitate, întrucât prezența lor nu indică obligator prezența bolii.

Cercetările multidisciplinare au identificat *trei factori de risc majori* pentru cardiopatia ischemică: *hipercolesterolemia, HTA* și *fumatul*; la unul sau mai mulți dintre aceștia, se adaugă la o persoană dată alți câțiva, dintre care unii țin de caracteristicile individuale nemodificabile. Astfel, la o aceeași persoană pot fi prezenți și acționa mai mulți factori de risc, care au un efect multiplicativ asupra procesului de aterogeneză.

În etiologia multifactorială a aterosclerozei, prezența factorilor de risc – cel puțin pentru cei majori – joacă un rol important în geneza leziunilor. Mai mult însă, când o persoană dezvoltă manifestări evidente de cardiopatie ischemică sau alte boli cardiovasculare aterosclerotice, prezența factorilor de risc continuă să aibă o contribuție la progresia bolii și la prognosticul său, inclusiv la fenomenele trombotice supraadăugate.

În legătură cu prezența unuia sau mai multor factori de risc la o persoană, se folosește în studiile populaționale și clinice *noțiunea de risc global*; acest termen definește rezultatul global al acțiunii factorilor de risc asupra stării de sănătate (cardiovasculară) a individului. Aprecierea riscului global și a cuantificării stării de risc reprezintă un deziderat care trebuie realizat nu numai la persoanele cu manifestări evidente de cardiopatie ischemică sau alte determinări de ateroscleroză, dar și la persoanele aparent sănătoase care cumulează mai mulți factori de risc cardiovascular. Diagrama „Euro 94“ elaborată de Societățile Europene de specialitate, pe baza datelor studiului Framingham, oferă un exemplu de cuantificare individuală a stării de risc.

Importanța noțiunii de factor de risc pentru ateroscleroză a depășit problematica aterogenezei; ea se extinde în prezent la domeniul cardiologiei preventive și aplicațiilor sale practice. S-au elaborat astfel strategii – larg aplicabile în multe țări ca SUA, Țările nordice, Anglia – atât pentru prevenția primară cât și pentru prevenția secundară. Prevenția primară – la nivel individual sau populațional – vizează măsuri care se aplică la subiecții asimptomatici cu „high risk“, pentru a reduce riscul de apariție a cardiopatiei ischemice clinic manifeste sau a altor manifestări clinice de ateroscleroză. Prevenția secundară reunește ansamblul măsurilor care trebuie să se regăsească în stilul de viață și în tratamentul persoanelor cu o formă de cardiopatie ischemică manifestă pentru a reduce progresia aterosclerozei coronare și riscul de fenomene trombotice supraadăugate și în final de a reduce riscul de noi fenomene ischemice.

Aplicarea – fundamentată științific – a măsurilor de prevenție primară, și mai ales de prevenție secundară, precum și estimarea riguroasă a rezultatelor obținute, a condus la două concluzii esențiale pentru cardiologie și medicină: a) scăderea continuă a morbidității și mai ales a mortalității prin bolile cardiovasculare legate de ateroscleroză în SUA, în ultimii 15–20 de ani; b) dovedirea opririi progresiei leziunilor aterosclerotice sau chiar regresia lor, inclusiv a evenimentelor ischemice coronariene majore.

LIPIDELE PLASMATICE

Rolul lipidelor plasmatice şi a colesterolului ca factori de risc pentru ateroscleroză a fost sugerat iniţial de studiile morfologice şi experimentale. Conţinutul în colesterol şi esteri de colesterol al plăcii de ateron, structura celulelor spumoase şi apoi producerea experimentală a aterosclerozei prin regim bogat în grăsimi, au fost argumentele iniţiale pentru implicarea lipidelor în producerea aterosclerozei.

Studiile epidemiologice extensive efectuate în ultimele decenii, inclusiv unele în curs, dovedesc că nivelul anumitor lipoproteine plasmatice este strâns corelat cu ateroscleroza şi hiperlipoproteinemiile constituie un factor de risc major, independent, pentru ateroscleroză.

Lipidele – colesterolul, trigliceridele (TG) şi fosfolipidele – *se găsesc în sânge sub formă de complexe lipoproteice* (vezi capitolul „Hiperlipoproteinemiile"). Componenta proteică a lipoproteinelor (apoproteine) este diferită pentru fiecare clasă de lipoproteine şi joacă un rol cheie în metabolismul acestora.

Colesterolul şi TG sunt lipidele sanguine de cel mai mare interes pentru ateroscleroză şi cardiopatia ischemică.

Colesterolul este un component esenţial al membranelor celulare şi 93% din colesterolul din organism este localizat în celule, în timp ce numai 7% este circulant în plasmă. Aproximativ 2/3 din colesterolul total plasmatic se găseşte în fracţiunea LDL-colesterol (LDL-C) şi aproximativ 20–25% în fracţiunea HDL-colesterol (HDL-C). Pentru că LDL este principala lipoproteină plasmatică bogată în colesterol, hipercolesterolemia indică în principal creşterea LDL-C, deşi ea poate rezulta, excepţional, din creşterea HDL-C.

Trigliceridele sunt o importantă sursă de energie; ele sunt relativ insolubile în apă, necesitând includerea lor în lipoproteine pentru a ajunge la ţesuturi şi organe.

Lipoproteinele sunt clasificate după densitate, compoziţie şi mobilitatea electroforetică, care reflectă relativa cantitate de lipide şi proteine. Majoritatea claselor includ: chilomicronii, VLDL (*very low density lipoproteines*), LDL (*low density lipoproteines*) şi HDL (*high density lipoproteines*) (tabelul III). Compoziţia lipidică şi de apoproteină determină acţiunile fiziologice şi patologice ale lipoproteinelor.

TABELUL III

Compoziţia lipoproteinelor (în procente)

Lipoproteine	*Proteine*	*TG*	*Colesterol*		*Fosfolipide*
			Liber	*Esterificat*	
Chilomicroni	1–2	85–95	1–3	2–4	3–6
VLDL	6–10	50–65	4–8	16–22	15–20
LDL	18–22	4–8	6–8	45–50	18–24
HDL	45–55	2–7	3–5	15–20	26–32

Studiile epidemiologice ample privind rolul aterogen al lipidelor și implicarea lor, în morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatie ischemică s-au concentrat asupra colesterolului total plasmatic, LDL-C, HDL-C, TG și altor fracțiuni lipoproteice. Determinarea acestor parametri biochimici este necesară deopotrivă pentru practica clinică, pentru stabilirea mijloacelor de prevenție primară și secundară, precum și pentru studii populaționale. În practică se folosesc următoarele formule, pentru aflarea nivelelor LDL-C, după dozarea colesterolului total, a HDL-C și TG:

LDL-C = colesterol total – HDL-C – TG/5 (dacă valorile se exprimă în mg/dl) sau

LDL-C = colesterol total – HDL-C – TG/2,2 (dacă valorile se exprimă în mmol/1)

Ambele formule sunt inadecvate, dacă concentrația TG este mai mare decât 200 mg/dl sau >4,5 mmol/1.

Valorile medii, considerate normale, ale lipidelor serice fără referire la vârstă și sex sunt: colesterol total <200 mg/dl; LDL-C<160 mg/dl; HDL-C>35 mg/dl; raport $\frac{\text{colesterol total}}{\text{HDL} - \text{C}} < 5$; $\text{TG} < 200\ \text{mg/dl}$.

Hipocolesterolemiile și hipertrigliceridemiile pot fi izolate – moderate sau severe – sau mixte (conjugate).

Rolul lipidelor sanguine ca factor de risc pentru ateroscleroză este diferit pentru fiecare tip de lipoproteină și va fi succint prezentat în continuare.

Colesterolul total și LDL-C. Întrucât 60–70% din colesterolul plasmatic este transportat în fracțiunea LDL, măsurarea colesterolului total a fost acceptată ca substitut pentru LDL-C plasmatic.

Studiile epidemiologice multiple („Seven Country Study“, „Multiple Risk Factor Interventional Trial“ – MRFIT, „Framingham Heart Study etc.) au arătat *o corelație directă și gradat pozitivă între colesterolul total plasmatic (și LDL-C) și morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatie ischemică* (fig. 4). Asocierea de risc a fost găsită atât la bărbați cât și la femei, deși nivelul general al riscului cardiovascular a fost mai mic la femei. De asemenea, nivelul colesterolului

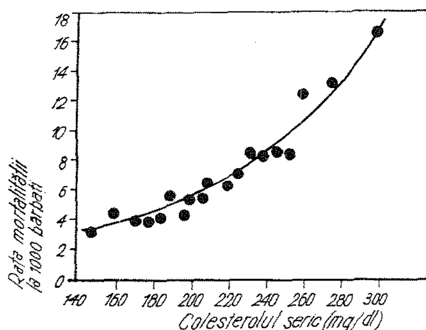


Fig. 4. – Rata mortalității la 1 000 de bărbați.

total plasmatic (şi al LDL-C) se corelează cu evenimentele coronariene subsevente, atât la persoanele asimptomatice cât şi la persoanele cu boală cardiacă ischemică definită, riscul fiind mai mare la ultima categorie.

Nivelele colesterolului plasmatic de la care riscul cardiovascular devine semnificativ, sunt peste 250 mg/dl pentru colesterolul total şi peste 190 mg/dl pentru LDL-C. Nu există însă o limită între valorile „normale" şi cele „crescute", întrucât riscul coronarian creşte gradat, chiar de la valori sub 200 mg/dl pentru colesterolul total. Pe de altă parte rolul colesterolului total (şi al LDL-C) ca factor de risc, este modificat considerabil de alţi factori de risc, de ex. lipidici (nivelul HDL-C) sau non lipidici (HTA, fumat) care pot coexista cu hipercolesterolemia.

Alte argumente privind rolul colesterolului plasmatic ca factor de risc, au fost obţinute prin studiile de prevenţie primară şi secundară ale cardiopatiei ischemice, care au urmărit scăderea colesterolului. S-a demonstrat că o reducere a colesterolului total plasmatic cu 10% conduce la o reducere medie a riscului pentru evenimente ischemice cu 20%. Într-o metanaliză recentă (1993) s-a arătat că o reducere a colesterolului total cu 20–25 mg/dl, ar descreşte riscul de boală coronară cu 54% la vârsta de 40 ani, cu 39% la 50 ani şi cu 27% la 60 de ani. Mai mult, un număr de studii controlate au arătat că reducerea colesterolului plasmatic prin diferite mijloace (dietetice, farmacologice, chirurgie de by pass ileal) ar întârzia progresia leziunilor coronariene (determinate prin coronarografie) şi chiar ar duce la regresia unora din acestea (mai ales a leziunilor de aterom tinere şi moi, cu bogat conţinut lipidic).

Nivelul colesterolului plasmatic (şi al LDL-C) este determinat de factori genetici şi alimentari, ultimii jucând însă un rol moderat. Dieta bogată în colesterol modifică cu mai puţin de 15% colesterolemia, întrucât nivelul său tinde să exercite un efect de feed-back negativ asupra sintezei colesterolului endogen. Grăsimile saturate din dietă cresc sinteza de colesterol endogen, iar grăsimile nesaturate tind să scadă sinteza colesterolului şi concentraţia sa plasmatică. Cu toate aceste influenţe modeste ale alimentaţiei asupra colesterolemiei, aportul alimentar de colesterol se recomandă a fi sub 300 mg/zi, în raport şi cu prezenţa altor factori de risc pentru ateroscleroză.

HDL-colesterolul. În ultimul timp s-au acumulat dovezi după care există *o asociere inversă între nivelul HDL-C şi riscul de boală coronară*; nivelul de la care apare riscul este pentru valori de HDL-C sub 35 mg/dl. HDL-C ar avea astfel un rol antiaterogen. Asociaţia inversă (HDL-C ateroscleroză) se întâlneşte atât la femei cât şi la bărbaţi şi este de asemenea puternică la persoanele cu boală coronariană definită sau la cele asimptomatice.

Nivelele HDL-C sunt corelate invers cu nivelul TG, alt factor de risc lipidic implicat în aterogeneză. Ele sunt mai mari la femei în perioada fertilă

(în medie cu 8–12 mg/dl), explicând în parte relativa protecție la femei pentru boala ischemică în această perioadă. Numeroase condiții modifică însă nivelele plasmatice ale HDL-C, în sensul creșterii sau scăderii (tabelul IV).

TABELUL IV

Condiții care afectează nivelele HDL-C

Nivele mai mari de HDL-C	*Nivele mai mici de HDL-C*
Femei Estrogeni Alcool (cantități mici) Efort fizic Reducerea greutății Hiperalfalipoproteinemie genetică Insulina	Bărbați Androgeni Diabet (tip 1 și 2) Obezitate Fumat Hipertrigliceridemia Dietă bogată în hidrați de carbon și grăsimi polinesaturate Deficiențe genetice de HDL

O parte din medicamentele folosite în tratamentul hiperlipidemiilor acționează favorabil asupra riscului aterogen, nu numai prin reducerea moderată a LDL-C, dar și prin creșterea HDL-C.

În evaluarea riscului lipidelor plasmatice pentru cardiopatie ischemică este folosit în studiile epidemiologice și în practica clinică și raportul colesterol total /HDL–C; valori ale raportului peste 5 constituie un element de risc pentru cardiopatia ischemică. Invers, realizarea unui raport sub 5, prin mijloace dietetice sau farmacologice este necesar, mai ales când valorile colesterolului total sunt crescute, chiar moderat.

Trigliceridele. Rolul nivelelor TG plasmatice ca factor de risc pentru boala coronară este controversat. Dacă se iau în considerare în analiza univariantă, numai valorile TG sub 200 mg/dl, atunci creșterile chiar moderate (200–400 mg/dl), au semnificația unui risc crescut pentru evenimente coronariene subsecvente. În analize multivariante, TG nu mai apar însă ca factor de risc independent.

La unele persoane, hipertrigliceridemia este un marker al creșterii VLDL, IDL și LDL-C, în special ultimele cu rol aterogen. În hiperlipidemia combinată familială, riscul pentru ateroscleroză prematură și severă este deosebit de mare. Evaluarea riscului aterogen al TG trebuie făcut în contextul interrelațiilor dintre diverse fracțiuni lipoproteice; astfel, nivelul TG plasmatice variază invers cu cele ale HDL-C.

Numeroși alți factori de risc influențează nivelul TG plasmatice și astfel riscul total aterogen. Vârsta, obezitatea, scăderea toleranței la glucoză și diabetul zaharat, fumatul, sindromul X metabolic sunt pozitiv asociate cu nivelele TG, în timp ce activitatea fizică regulată tinde să scadă valorile TG.

Lipoproteina „a" [Lp(a)]. Lp(a) este o fracțiune lipidică care pare a constitui un factor de risc independent pentru ateroscleroză. Ea este o specie de LDL ce are caracteristic un fragment proteic legat covalent de apo B și numit apo (a). Apo(a) are un polimorfism marcat și în plus are o analogie structurală cu plasminogenul plasmatic.

În studii retrospective și prospective, concentrațiile plasmatice crescute ale Lp(a) peste 20 mg/dl au fost asociate cu creșterea riscului de cardiopatie ischemică *și infarct miocardic și chiar cu severitatea angiografică a aterosclerozei* coronare.

Lp(a) are o acțiune proaterogenă. După infiltrarea în peretele arterial, particulele de Lp(a) se leagă de componentele matricei extracelulare și participă la acumularea de esteri de colesterol în peretele vascular; în plus se pare că stimulează oxidarea LDL, cu rol patogenic important în aterogeneză.

Lp(a) are o analogie structurală cu plasminogenul și are o acțiune protrombotică complexă (inhibă activarea plasminogenului de către t-PA și inhibă legarea plasminogenului de substrat). Astfel, Lp(a) pare să facă legătura între ateroscleroză și tromboză, cele două procese strâns legate în evoluția aterosclerozei.

Mecanismele prin care complexele lipoproteice și diversele fracțiuni lipidice acționează în aterogeneză, se găsesc prezentate la subcapitolul „Aterogeneza".

HEPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Studiile epidemiologice au arătat că valorile crescute ale TA sunt un factor de risc pentru cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă și boală cerebrovasculară. Rolul HTA ca factor de risc major pentru angina pectorală, infarctul de miocard și moarte subită este un fapt unanim acceptat; incidența cardiopatiei ischemice este de 3 ori mai mare la persoanele hipertensive. Pe de altă parte nu s-a identificat un prag critic al TA de la care începe riscul. Majoritatea studiilor epidemiologice sugerează impactul mai mare a valorilor crescute ale TA sistolice; astfel, pentru fiecare nivel al TA diastolice riscul este mai mare, cu cât TA sistolică este mai ridicată. Această subliniere se referă nu numai la HTA esențială, dar și la HTA sistolică izolată a persoanelor vârstnice.

HTA coexistă adesea cu hipercolesterolemie, alte tulburări metabolice (scăderea toleranței la glucoză) sau alți factori de risc, acționând sinergic asupra aterogenezei. În analize multivariante, *HTA apare însă ca un factor de risc independent pentru cardiopatie ischemică și evenimente coronariene.*

O probă indirectă în implicarea HTA ca factor de risc cardiovascular major a apărut după numeroasele studii controlate privind eficiența tratamentului antihipertensiv. Acestea au demonstrat că reducerea TA prin medicamente

(controlul HTA), reduce subsecvent morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Astfel, riscul de accidente cerebrovasculare (fatale sau nefatale) a scăzut cu 42%, dar reducerea riscului de cardiopatie ischemică (fatală sau nefatală) a scăzut numai cu 14%. Etiologia multifactorială a aterosclerozei, durata tratamentului antihipertensiv, efectele complexe ale medicației antihipertensive, par a fi explicațiile cele mai acceptate pentru beneficiul mai mic decât cel expectat, în prevenirea evenimentelor coronariene la hipertensivi. Se apreciază că efectul complet al controlului HTA în prevenirea cardiopatiei ischemice necesită decade pentru a deveni manifest. Pe de altă parte unele medicamente antihipertensive ca betablocantele, diureticele, au efecte adverse pe nivelul lipidelor serice, toleranța la glucoză și rezistența la insulină, ceea ce ar putea influența nefavorabil evoluția aterosclerozei coronare la hipertensivi.

Mecanismele biologice prin care HTA acționează în aterogeneză și accelerează procesul, sunt multiple și în curs de reconsiderare. Sunt astfel incriminate: 1. afectarea fizică a endotelului vascular; 2. creșterea transportului de LDL colesterol în peretele vascular și a ratei de oxidare a acestuia; 3. modificări în producerea și degradarea unor substanțe biologice active la nivelul peretelui vascular.

Un rol important pare să-l joace efectele hemodinamice ale creșterii TA, exprimate ca forțe de forfecare, la nivelul endoteliului vascular pe care-l lezează. Disfuncția endotelială conduce la reducerea eliberării de oxid nitric vasodilatator (extrem de importantă la nivel coronar); normalizarea TA conduce la revenirea la normal a sintezei de oxid nitric. De asemenea efectul de stres vascular parietal poate determina și fisura-ruptura plăcii de aterom și constituirea trombozei locale.

FUMATUL

Fumatul activ, și în parte cel pasiv, *reprezintă un factor de risc major pentru ateroscleroză*. În general, riscul pentru cardiopatie ischemică la fumători este de 2–4 ori mai mare decât la nefumători.

Efectul său negativ este direct proporțional cu durata fumatului și cu numărul de țigarete fumate zilnic. Efectele adverse ale fumatului se manifestă atât la femei cât și la bărbați, el fiind chiar mai marcat la femei prin abolirea parțială a protecției hormonale a femeilor pentru ateroscleroză. Riscul pentru ateroscleroză și boli cardiovasculare este deosebit de crescut, dacă fumatul începe înainte de vârsta de 15 ani.

Impactul fumatului pentru ateroscleroză este maxim când este corelat cu nivele plasmatice crescute de lipide. Marii fumători în comparație cu nefumătorii au un profil lipidic modificat, constând în creșterea LDH colesterolului și

trigliceridelor şi scăderea HDL. În modificarea profilului lipidic la fumători intervin, foarte probabil şi alţi factori decât fumatul, ca de exemplu tipul de alimentaţie, mediul de viaţă.

Obiceiul de a fuma are, de asemenea, multiple efecte pe factorii de coagulare, funcţiile plachetare şi alţi parametri hematologici care joacă rol în producerea şi evoluţia aterosclerozei. În studiul Framingham, valorile fibrinogenului plasmatic au fost semnificativ crescute la fumători decât la nefumători, iar nivelele de fibrinogen sunt acceptate ca un factor de risc independent pentru cardiopatie ischemică. La încetarea fumatului, nivelele de fibrinogen tind să revină la normal într-o perioadă de câţiva ani.

Efectele negative ale inhalării de nicotină şi de monoxid de carbon, se exercită şi la nivelul endoteliului vascular şi al funcţiilor plachetare. Ele tind să producă disfuncţie endotelială, să crească adezivitatea plachetară şi producerea de PDGF (*platelet-derived growth factor*) şi să participe la aterogeneză.

Asociaţia între fumatul de ţigarete şi cardiopatia ischemică este deferită pentru variatele forme anatomoclinice ale bolii. Fumatul este un factor de risc independent pentru infarctul acut de miocard şi moartea subită, iar prezenţa altor factori de risc amplifică semnificativ riscul. Observaţiile clinice zilnice demonstrează că fumatul are un efect advers pe evoluţia anginei pectorale. Monoxidul de carbon, nicotina, creşterea adezivităţii plachetare, descreşterea fibrinolizei, activarea căii intrinseci a coagulării reprezintă tot atâţia factori care pot contribui la producerea manifestărilor coronariene.

În rezumat, fumatul accelerează dezvoltarea aterosclerozei şi apariţia de fenomene trombotice la nivelul plăcilor de aterom constituite, deşi mecanismele sunt incomplet precizate. Efectele pe complicaţiile trombotice aterosclerotice sunt deosebit de importante; stoparea fumatului conduce la o reducere rapidă a riscului de evenimente coronariene subsecvente. Astfel, incidenţa infarctului miocardic se reduce relativ rapid după încetarea fumatului.

DIABETUL ZAHARAT

Rolul diabetului zaharat (DZ) ca factori de risc pentru cardiopatia ischemică şi ateroscleroză este unanim recunoscut. La diabetici mortalitatea asociată cu ateroscleroza coronară este de 2 ori mai mare decât la populaţia nediabetică.

Datele necropsice au arătat o prevalenţă a bolii coronariene între 18% şi 75% la persoanele diabetice, iar studiile coronarografice au confirmat marea prevalenţă a afectărilor coronariene în DZ tip 2. Boala coronară este însă în DZ numai una din expresiile macroangiopatiei diabetice.

Ambele tipuri de DZ, insulinodependent (tip 1) şi non insulinodependent (tip 2) *sunt asociate cu un risc crescut pentru cardiopatie ischemică*, arteriopatie obliterantă periferică şi boală cerebrovasculară.

La pacienții cu DZ de tip 1, controlul metabolic bun prin insulinoterapie poate menține în limite normale lipidele plasmatice și nivele TA; când nu se menține însă controlul metabolic și se produce nefropatie diabetică apar atât modificări lipidice cât și HTA, astfel încât incidența diverselor localizări ale aterosclerozei crește brusc și la o vârstă tânără.

DZ de tip 2 se asociază cu anomalii multiple ale factorilor de risc cardiovascular, chiar din etapa scăderii toleranței la glucoză. Asocierea factorilor de risc are efect multiplicativ asupra producerii macroangiopatiei diabetice. *Printre factorii de risc cardiovascular întâlniți mai frecvent în DZ de tip 2,* sau în stadiu de scădere a toleranței la glucoză *sunt de semnalat:*

– hiperglicemia propriu-zisă, care inițiază o parte din tulburările metabolice subsecvente;

– modificările cantitative și calitative ale lipoproteinelor serice, fie secundare decompensării metabolice a DZ, fie primare, asociate diabetului;

– HTA a cărei prevalență este mult crescută în DZ de tip 2, și care dublează riscul cardiovascular;

– obezitatea, predominent abdominală;

– rezistența la insulină, hiperinsulinismul sau posibil insulinoterapia.

Ca urmare a asocierii unor multipli factori de risc în DZ tip 2, numai controlul metabolic corect al bolii pare a nu descrește riscul unor evenimente coronariene subsecvente sau a altor manifestări aterosclerotice, fiind necesar astfel controlul global al tuturor factorilor de risc.

Mecanismele celulare prin care DZ produce un risc crescut cardiovascular sunt numai parțial cunoscute; ele sunt produse în parte direct, de hiperglicemie sau de statusul diabetic și în parte de efectele adverse ale DZ asupra factorilor de risc cardiovascular. Astfel, formarea de LDL glicozate ar fi un factor potențial pentru afectarea macrovasculară în diabet. La diabetici, factorii protrombogeni, în special creșterea agregării plachetare, ar explica o parte din evenimentele coronariene. În DZ tip 1 cresc trigliceridele și scade HDL colesterolul și se produc modificări proaterogene ale apoproteinelor. Hiperinsulinismul crește sinteza locală vasculară de lipide și indirect formarea de celule spumoase, iar insulina este un factor de creștere, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare – ambele procese esențiale în aterogeneză.

OBEZITATEA

Rolul exact al obezității ca factor de risc independent *este controversat.* Unele dificultăți în aprecierea contribuției obezității ca factor de risc rezultă din definițiile obezității și aprecierea tipului de obezitate. Alte dificultăți sunt rezultatul asocierii obezității cu alți factori de risc, dintre care cei mai importanți sunt HTA, dislipemiile, scăderea toleranței la glucoză și hiperinsulinismul.

În prezent, aprecierea obezității se face prin determinarea indicelui de masă corporală (IMC cu valori anormale peste 30 kg/m^2); obezitatea de tip abdominal pare forma asociată cu un mai mare risc pentru cardiopatia ischemică, decât obezitatea comună.

În mod global, obezitatea crește mortalitatea, în principal prin creșterea mortalității cardiovasculare. Se apreciază că o creștere de 10% a greutății corporale amplifică cu 13% riscul cardiopatiei ischemice la bărbați și cu 8% la femei.

Obezitatea se corelează direct cu alți factori de risc cardiovascular, asupra cărora are o influență negativă. Cea mai directă relație este cu HTA, foarte probabil prin intermediul hiperinsulinemiei. Persoanele obeze au o rezistență la insulină (prin scăderea numărului de receptori celulari) și un grad de stimulare simpatică mai mare. Obezitatea se însoțește adesea de modificări ale lipidelor plasmatice, în special hipertrigliceridemie, creșterea HDL-C și scăderea HDL-C. De asemenea obezitatea se asociază frecvent cu o alimentație inadecvată (exces de grăsimi și de hidrocarbonate) și cu scăderea activității fizice. Toate aceste variabile pot crește riscul total cardiovascular la persoanele obeze, astfel încât reducerea greutății corporale trebuie recomandată, în mod expres, la persoanele care au factori de risc cardiovasculari adiționali.

ACTIVITATEA FIZICĂ

Studiile epidemiologice au arătat că *modul de viață sedentară se asociază cu un risc crescut de cardiopatie ischemică și invers, practicarea unui exercițiu fizic are un efect benefic asupra riscului.* Astfel de date au stimulat interesul pentru reabilitatea fizică la bolnavii care au avut accidente coronariene acute, metodă care a devenit în multe țări o recomandare medicală comună. Exercițiile fizice, ca parte a unei reabilitări multifactoriale postinfarct, ar reduce cu 20–25% mortalitatea cardiovasculară.

Activitatea fizică regulată ajută la menținerea unei greutăți corporale cât mai aproape de valorile ideale, iar la persoanele cu obezitate poate contribui la controlul greutății. Exercițiul fizic joacă un rol important în menținerea unei TA normale și în reducerea valorilor tensionale la persoanele cu HTA ușoară sau moderată (scăderea cu aproximativ 11 mm Hg a presiunii sistolice și cu 6 mm Hg a celei diastolice). Mecanismele implicate în ameliorarea valorilor tensionale privesc scăderea rezistenței vasculare periferice, reducerea nivelului ARP și a gradului de stimulare simpatică. Profilul lipidic este de asemenea modificat de exercițiile fizice regulate. Se consemnează o scădere a colesterolului total, a LDL-C și a trigliceridelor și o creștere a nivelelor HLD-C și a apo A–I.

Rezultă astfel că un nivel constant de activitate fizică influențează în mod pozitiv cel puțin 2 din factorii majori de risc (dislipidemia și HTA) ai

aterosclerozei şi complicaţiilor sale. Ca urmare practicarea unor exerciţii fizice moderate – la un nivel de efort evaluat pe date clinice şi teste de efort – constituie o metodă benefică în prevenirea primară şi secundară a cardiopatiei ischemice. Invers, viaţa sedentară, în afara implicaţiilor psihoemoţionale, modifică alţi factori de risc ca greutatea corporală, valori TA, nivelele plasmatice ale colesterolului total şi HDL-C, toleranţa la glucoză şi contribuie la patologia cardiovasculară aterosclerotică.

ALIMENTAŢIA

O componentă esenţială a stilului de viaţă este reprezentat de alimentaţie, iar *tipul de alimentaţie este un determinant important al riscului de cardiopatie ischemică* sau alte afecţiuni cardiovasculare aterosclerotice.

Este de observaţie curentă, şi studiile epidemiologice au dovedit-o, că alimentaţia de tip occidental, cu un aport de grăsimi de peste 35–40% din totalul caloric, bogată în hidraţi de carbon şi zahăr se însoţeşte de o prevalenţă crescută a cardiopatiei ischemice; dimpotrivă în ţările cu alimentaţia de tip „mediteranian“ bogată în vegetale, fructe şi săracă în grăsimi, prevalenţa aterosclerozei în general şi a cardiopatiei ischemice este semnificativ scăzută.

Tipul de alimentaţie poate influenţa statusul ponderal şi prin intermediul obezităţii, toleranţa la glucoză şi nivelul insulinemiei. O alimentaţie dezechilibrată, chiar la normoponderali, bogată în grăsimi şi dulciuri poate creşte nivelele plasmatice ale colesterolului total, LDL-C şi TG. Acizii graşi poli- şi mononesaturaţi scad însă LDL-C. Relaţia dietei cu ateroscleroza este însă mai complexă, pentru că anumiţi acizi graşi pot avea efecte trombogenice sau antitrombogenice. La fel, fibrele vegetale şi substanţele carbohidrate complexe de origine vegetală par să aibă acţiune protectoare pentru ateroscleroză.

Implicarea unui anumit tip de alimentaţie ca factor de risc pentru ateroscleroză, a condus la elaborarea unor *recomandări nutriţionale optime pentru prevenţia cardiopatiei ischemice şi aterosclerozei*, în populaţie. În tabelul V sunt redate obiectivele nutriţionale pentru Europa elaborate de un grup de experţi OMS; acestea sunt diferite pentru populaţia generală şi pentru grupurile cu risc cardiovascular înalt.

În ultimii ani este subliniat rolul modificărilor oxidative ale lipoproteinelor (în special a LDL-C) în aterogeneză. În acest sens sunt testate efectele unor vitamine antioxidante (alfa tocoferol, beta caroten, vitamina C) asupra scăderii riscului pentru cardiopatia ischemică. Rezultatele până în prezent sunt neconvingătoare.

Şi alţi factori alimentari, în afara celor menţionaţi, pot avea o relaţie cu ateroscleroza şi manifestările sale.

TABELUL V

Obiectivele nutriționale și finale pentru Europa (OMS–1988)

	Obiective intermediare		*Obiective finale*
	Popul. generală	*Grup cu risc c.v. înalt*	
Procentaj din totalul energetic derivat din:			
Carbohidrați complecși	>40	>45	45–50
Proteine	12–13	12–13	12–13
Zahăr	10	10	10
Grăsimi totale	35	30	20–30
Grăsimi saturate	15	10	10
Raport P/S*	≥ 0,5	≥ 1,0	≥ 1,0
Colesterol (mg/zi)	300	300	300
Fibre (g/zi)	30	30	30
Sare (g/zi)	7–8	5	5

* Raport P/S=raport acizi grași polinesaturați/saturați.

Alcoolul, consumat în cantități mari, crește riscul de cardiopatie ischemică, moarte subită și boală cerebrovasculară. Prevalența HTA crește la consumatorii de alcool. În schimb, alcoolul consumat în cantități moderate-mici (10–30 gr/zi), în special vinul roșu, pare să aibă un efect protector în ateroscleroză; în aceste condiții alcoolul crește HDL-C, are efect antiagregant plachetar și efect favorabil pe factorii fibrinolitici.

Consumatorii mari de cafea (mai mult de 5 cești/zi) se pare că au un risc crescut pentru ateroscleroză, prin mecanisme insuficient clarificate.

ALȚI FACTORI DE RISC

Vârsta. În toate țările incidența aterosclerozei și a manifestărilor sale crește pe măsura înaintării în vârstă. Deși leziunile de ateroscleroză încep să se constituie din copilărie și adolescență, totuși ele nu produc efecte clinice, cel mai adesea, decât după 40 de ani la bărbați și după 50 de ani la femei. S-a încercat să se demonstreze că vârsta este un *factor de risc independent* pentru ateroscleroză, dar majoritatea studiilor epidemiologice contrazic această ipoteză. Este foarte probabil că vârsta reprezintă numai o condiție de acumulare în timp și de manifestare a altor factori de risc majori.

Sexul. Diferența de incidență a aterosclerozei între bărbați și femei constituie o trăsătură distinctă a bolii.

Bărbații tineri (între 35–45 ani) au o mortalitate prin boală coronară aterosclerotică de 6 ori mai mare decât femeile la aceeași vârstă. O schimbare

majoră se produce la vârstele cuprinse între 45–55 ani, cu reducerea diferenței între cele două sexe, reducere care se atenuează în decadele de vârstă ulterioară. În decada a 8-a de viață mortalitatea prin cardiopatie ischemică la femei egalizează mortalitatea întâlnită la bărbați.

Diferența de morbiditate, prin boală coronară, între sexe, se explică parțial prin obiceiul de a fuma, care este un factor de risc major, mai frecvent la bărbați; după 45–50 ani protecția hormonală a femeilor dispare, astfel încât procesul de aterogeneză rămâne sub influența altor factori de risc prezenți. O dovadă a elementului protectiv hormonal la femei este reprezentată de creșterea riscului pentru ateroscleroză în cazul menopauzei precoce; terapia hormonală estrogenică de substituție are un efect benefic asupra *riscului, crescând nivelul* HDL-C și scăzând pe cel al LDL-C.

Folosirea contraceptivelor hormonale steroidice crește riscul pentru ateroscleroză, în special coronariană de 2–3 ori, în particular la femei peste *35 de ani, fumătoare. Folosirea lor la persoanele cu hiperlipidemie*, HTA *sau* DZ, impune o evaluare atentă a riscului pentru accidente trombotice sau manifestări clinice de ateroscleroză precoce.

Tipul de personalitate și factorii psihosociali. *Rolul tipului de personalitate A* în predispoziția spre boala coronariană a făcut obiectul unor studii extensive. Tipul A comportamental se caracterizează prin ambiție, agresivitate, spirit de competiție, un puternic sentiment al urgentării lucrărilor și a folosirii timpului, spre deosebire de tipul B de personalitate, mai pasiv și mai puțin reactiv la mediul stresant. S-au încercat astfel corelații între tipul A de personalitate și incidența bolii coronariene.

Unele studii epidemiologice au găsit o creștere a incidenței bolii coronariene (în special al anginei pectorale) la persoanele cu tipul A în comparație cu tipul B.

Mecanismul prin care tipul A de personalitate poate să influențeze aterogeneza nu este precizat, dar probabil că este multiplu, dacă reacția se dovedește prezentă. Răspunsul la stresul psihoemoțional și la factorii psihosociali este modulat de personalitatea subiectului și acest răspuns poate influența alți factori de risc clasici: nivelul TA, modificarea profilului lipidic, stilul de viață etc.

Stresul profesional și psihosocial este implicat, în special, în producerea accidentelor coronariene acute și a celor cerebrovasculare. Această relație apare prezentă adesea la nivel individual, dar nu poate fi dovedită riguros la nivel populațional. Factorii psihosociali exercită efectele lor pe riscul cardiovascular, *parțial* prin influențarea factorilor de risc clasici *și parțial prin mecanismele de* stres neuroendocrine și psihofiziologice.

Istoricul familial. Considerarea istoricului familial ca factor de risc pentru ateroscleroză este de observație clinică curentă. Datele familiale sunt însă *rezultatul interacțiunii dintre factorii genetici și diverși factori de mediu, în* special cei care privesc stilul de viață.

Există numeroase date care indică o componentă genetică importantă pentru HTA, DZ şi hiperlipidemie; aceste condiţii se asociază cu un risc crescut de boală coronariană. Riscul familial pentru cardiopatie ischemică este deosebit de mare în unele dislipidemii: hipercolesterolemia familială, hipercolesterolemia poligenică, hipoalfalipoproteinemia poligenică.

Un istoric familial de cardiopatie ischemică înaintea vârstei de 55 de ani reprezintă, de asemenea, unul din factorii de risc cei mai puternici.

Incidenţa crescută a cardiopatiei ischemice şi aterosclerozei în unele familii îşi găseşte explicaţia atât prin factori genetici, cât şi prin factori comportamentali şi stil de viaţă şi separarea lor este rareori posibilă. Agregarea cardiopatiei ischemice coincide cu agregarea unor factori de risc comuni la mai mulţi membri ai familiei ca HTA, hiperlipidemie, DZ, obezitate, fumat.

În concluzie, cunoştinţele noastre privind factorii de risc ai aterosclerozei şi a complicaţiilor sale, au progresat enorm în ultimii 20–30 de ani. S-a dovedit că ateroscleroza, ca şi HTA, este o boală multifactorială şi că factorii de risc au un efect multiplicativ în procesul de aterogeneză. Unii factori de risc sunt nemodificabili, personali (vârstă, sex, istoricul familial), dar cei mai mulţi, biochimici sau fiziologici – sunt modificabili şi în parte controlabili. Influenţarea factorilor de risc este posibilă la nivel individual şi populaţional, dar este imperios necesară la persoanele care cumulează factori de risc majori – chiar dacă sunt asimptomatice – şi la persoanele care au avut sau au manifestări de cardiopatie ischemică sau alte boli cardiovasculare de natură aterosclerotică.

Strategiile prevenţiei primare şi secundare a cardiopatiei ischemice, a majorităţii bolilor cardiovasculare, se bazează pe cunoaşterea ştiinţifică a factorilor de risc.

III. PATOGENIA ATEROSCLEROZEI

Timp de peste un secol, patogenia aterosclerozei a oscilat între teoria lui Rokitansky (1844), a „incrustaţiei “ „organizării“ unor trombuşi în peretele arterial şi cea a lui Virchow (1858). Ultimul a susţinut că o formă de injurie a peretelui arterial asociată cu un răspuns inflamator, conduce la formarea unor leziuni degenerative de ateroscleroză. Cunoaşterea, în ultimele decenii, a modificărilor lipidice şi a altor factori de risc, a biologiei endoteliului vascular şi a interrelaţiilor sale cu alte elemente celulare ale peretelui vascular şi ale conţinutului endoluminal, au dus la elaborarea unor teorii patogenice mai cuprinzătoare şi integratoare, dintre care acceptată în prezent este *„ipoteza răspunsului la injurie“* a lui R. Ross. Ipoteza consideră că elementul central în patogenia aterosclerozei este reprezentat de o formă de „injurie“ a endoteliului, care se exprimă printr-o disfuncţie endotelială (modificări ale funcţiei şi/sau

microstructurii celulelor endoteliale). Ulterior acesteia, ca urmare a modificării biologiei complexe a endoteliului, în special în zonele supuse stresului hemodinamic, au loc procese complexe în peretele arterial care conduc la formarea leziunii de aterom.

Se acceptă, în prezent, că *leziunile de ateroscleroză* (constituite inițial ca striuri lipidice și plăci fibroase în intima arterelor) *se formează prin mai multe procese care se dezvoltă succesiv și/sau simultan:*

1. Disfuncția endoteliului vascular.
2. Trecerea transendotelială de lipide (în special LDL) în spațiul subendotelial.
3. Recrutarea de monocite, aderarea la endoteliu, diapedeza subendotelială, transformarea în macrofage și apoi în celule spumoase.
4. Migrarea și proliferarea de celule musculare netede subintimal; formarea unei matrice de țesut conjunctiv.
5. Acumularea de lipide, intra- și extracelular.
6. Eventual formarea de trombi asociați.

Aceste procese complexe sunt modulate pe de o parte de factorii de risc al aterosclerozei, iar pe de altă parte de factori de creștere sau alte substanțe biologice care iau naștere în timpul interacțiunii dintre LDL cu elementele celulare sau matricea extracelulară.

Disfuncția endotelială. Endoteliul vascular ocupă un loc central în patogeneza aterosclerozei și *funcțiile sale normale sunt esențiale pentru menținerea integrității arteriale.*

– *Endoteliul este o barieră de permeabilitate selectivă,* între elementele sângelui și peretele arterial; transportul substanțelor se face bidirecțional (influx și eflux), prin endocitoză și transcitoză și posibil la nivelul joncțiunilor intercelulare. Modificări minime ale celulelor endoteliale, la nivel molecular, pot influența permeabilitatea selectivă a endoteliului.

– *Endoteliul joacă un rol major în sinteza și secreția unor substanțe care participă la reglarea tonusului arterial.* Dintre acestea sunt importante acetilcolina, serotonina și histamina care activează sinteza endotelială și eliberarea de oxid nitric (NO), cunoscut inițial ca EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*). EDRF inhibă de asemenea activarea plachetelor. Cel mai important stimul bazal al sintezei și eliberării de NO/EDRF, este reprezentat de forțele de forfecare exercitate de fluxul sanguin asupra celulelor endoteliale, dar și de alte substanțe decât cele semnalate – trombina, adenozina, bradikinina. În anumite condiții, endoteliul secretă un peptid vasoconstrictor puternic – endotelina –, care sensibilizează răspunsul endotelial la norepinefrina circulantă. Integritatea morfofuncțională a endoteliului vascular este esențială pentru reglarea vasomotricității și disrupția integrității sale, induce un răspuns paradoxal la acetilcolină și la aminele înrudite (vasoconstricție).

– *Endoteliul joacă un rol important în menținerea unui echilibru între factorii trombogeni și fibrinolitici.* El este o suprafață netrombogenă, grație producției de heparansulfat, activator tisular de plasminogen (t–PA), EDRF și

prostaciclina (PGI_2). În condiții de disfuncție endotelială se produc cantități crescute de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1) și scăzută de t-PA, ceea ce antrenează o reducere a activității fibrinolitice locale, precum și posibilități de agregare plachetară.

– *Endoteliul are capacitate de regenerare, previne adeziunea leucocitelor* (inhibă exprimarea proteinei chemotactice monocitate – MCP-1) și *produce factori de creștere* (mitogeni) pentru fibroblaști și celule musculare netede (PDGF etc.).

În condițiile aterosclerozei experimentale (prin dietă bogată în colesterol), dar și în ateroscleroza umană, are loc o injurie cronică a endoteliului vascular care produce disfuncție endotelială. *Factorii de risc clasici* pentru ateroscleroză și cardiopatie ischemică (HTA, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul) *promonează disfuncția endotelială și inițiază un lanț de procese care conduc la acumularea de lipide subendotelial și la constituirea leziunilor incipiente de aterom.* Realitatea disfuncției endoteliale în ateroscleroza indusă prin hipercolesterolemie este dovedită de studiile complexe de biologie celulară. În tabelul VI sunt sintetizate principalele consecințe ale disfuncției endoteliale în hipercolesterolemie și ateroscleroză.

TABELUL VI

Disfuncția endotelială în ateroscleroză/hipercolesterolemie

Modificarea inițială	*Consecințe*
Descreșterea producerii de EDRF	Promovarea vasoconstricției
	Creșterea stresului hemodinamic parietal (forțele de forfecare)
	Adeziune-agregare plachetară
	Promovarea adeziunii leucocitelor
Descreșterea rap. tPA/PAI-1	Promovarea trombozei
Creșterea moleculelor de adeziune	Promovarea adeziunii de monocite și macrofage

Pe de altă parte, cercetări recente par să confirme faptul că disfuncția endotelială asociată cu hipercolesterolemia este reversibilă prin terapia de scădere a lipidelor plasmatice (statine, probucol).

Transportul transendotelial de lipide. Majoritatea lipidelor depozitate în leziunile de aterom provin din LDL plasmatic, care intră în peretele vascular prin endoteliul disfuncțional. În general concentrațiile plasmatice crescute produc un gradient de concentrație transendotelial, care duce la creșterea LDL în endoteliu.

LDL plasmatic, principalul cărăuș al colesterolului, traversează endoteliul, dar nu joncțiunile interendoteliale pe două căi:

– una activă, mediată de receptori LDL specifici endoteliali, și care sunt supuși unui proces de reglare – feed-back negativ, cu scăderea numărului lor la creșterea LDL intracelular (*down regulation*); LDL este transportat în endoteliu predominent prin endocitoză și este degradat, colesterolul liber fiind folosit pentru sinteza de membrane sau alte produse biologice (sinteza de h. steroizi);

– calea pasivă, receptor independentă, prin transcitoză.

Catecolaminele cresc preluarea LDL plasmatic de către celulele endoteliale, element care poate constitui un mecanism important de acțiune al HTA, fumatului și stresului, în aterogeneză.

Cercetările relativ recente au arătat că numai *LDL oxidat (modificat) joacă un rol în formarea și creșterea leziunilor aterosclerotice*. Urmare a acestor date Steinberg și colab. au elaborat teoria *aterogenezei, în care LDL oxidat joacă un rol central* (fig. 5). Oxidarea minimă LDL ar avea lor la trecerea LDL nativ prin endoteliu, sau imediat subintimal; treapta inițială a oxidării LDL, care este similară cu alte peroxidări, este dependentă de mici cantități de cupru și fier, și poate fi prevenită prin antioxidanți (vit. E, probucol).

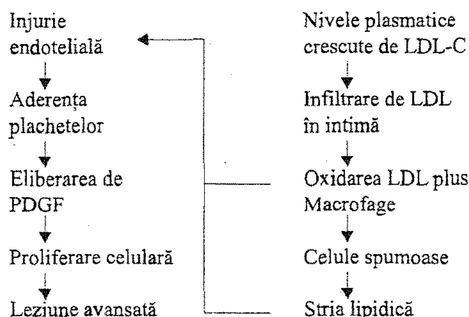


Fig. 5. – Rolul central al LDL oxidat în aterogeneză (după D. Steinberg, 1989).

LDL oxidat are și alte proprietăți prin care contribuie la aterogeneză:

– acțiune directă citotoxică, contribuind la disfuncția endotelială sau la pierderea integrității endoteliului;

– acțiune chemotactică pentru monocite, favorizând recrutarea acestora în spațiul subendotelial și transformarea lor în macrofage;

– LDL oxidat (sau modificat și reasamblat) este recunoscut de către receptorii speciali de pe macrofagele subendoteliale *(scavenger receptors non down regulation)* și preluat de macrofage. Printr-o cale metabolică proprie și în absența unui mecanism de feed-back negativ, se produce acumularea de colesterol esterificat în macrofage și transformarea acestora în celule spumoase.

Multiple date epidemiologice și clinice au arătat că *HDL inhibă aterogeneza*. Inițial s-a susținut ipoteza unui transport revers de colesterol din celule, de către HDL, cu preluarea colesterolului liber și transportul la ficat, pentru metabolism. Există și alte explicații alternative pentru mecanismele antiaterogenice: HDL ar reduce citotoxicitatea endotelială produsă de LDL și ar ajuta la îndepărtarea colesterolului din celulele spumoase. Mai probabilă pare ipoteza după care HDL inhibă oxidarea LDL de către celulele peretelui arterial, datorită capacității enzimelor asociate HDL; în acest fel se previne secvența de evenimente care duc la adeziunea monocitelor, migrarea, diferențierea și apariția celulelor spumoase.

Rolul macrofagelor în aterogeneză. Macrofagele sunt celulele constant găsite, atât în leziunile precoce aterosceroase, cât şi în placa fibroasă. Ele joacă, foarte probabil, un rol principal în interacţiunea cu endoteliu, plachetele şi celulele musculare netede (CMN), componentele celulare care participă la aterogeneză.

Macrofagele provin din monocitele circulante; pentru a ajunge în etapa finală de celule spumoase au loc procese succesive de recrutarea monocitelor, aderarea lor la endoteliu, diapedeză transjoncţională şi imobilizare subendotelială, transformarea în macrofage şi în final în celule spumoase.

Recrutarea monocitelor şi aderarea lor la regiunile susceptibile ale endoteliului reprezintă procese complexe, în care este implicat iniţial LDL oxidat minimal; acesta induce în celulele endoteliale expresia unei proteine chemoatractante pentru monocite (MCP-1 *monocyte chemotactic protein*). Adeziunea monocitelor la suprafaţa endotelială este mediată de o serie de glicoproteine numite molecule de adeziune, ca de exemplu atero-ELAM (*atheroendothelial leukocyte adesion molecule*) ICAM-1 (*intercelular adhesion molecule-1*) şi VECAM (*vascular cellular adhesion molecule*).

Monocitele aderate la endoteliu traversează joncţiunile intercelulare, printr-un proces de diapedeză transjoncţională. După intrarea lor în peretele vascular şi la nivel subendotelial monocitele se numesc *macrofage*. Ele sunt responsabile de convertirea LDL minim oxidat (etapa iniţială a oxidării) în LDL înalt oxidat (*highly oxidized LDL*), care se leagă de receptorii scavenger al mecrofagelor şi intră în celule, macrofagele convertindu-se astfel în celule spumoase.

Macrofagele activate sau celulele spumoase, după saturarea cu lipide ori înainte de ruptură, produc o multitudine de substanţe biologice responsabile de progresiunea leziunilor, de la striuri lipidice, la placa fibroasă sau placa complicată. Astfel, macrofagele activate elaborează substanţe mitogene ca PDGF, TGF alfa şi beta (*transforming growth factor alfa and beta*), IL-1 şi posibil FGF (*fibroblast growth factor*). De asemenea macrofagele eliberează proteaze (colagenoze, elastaze) – care pot favoriza fisurarea plăcii de aterom, precum şi un factor tisular care poate promova trombogeneza locală.

În plus distrucţia macrofagelor, secundară acumulării în exces de LDL oxidat, duce la eliberarea de radicali liberi şi de LDL oxidat în peretele vascular, cu accentuarea leziunilor endoteliale.

Plachetele sanguine şi aterogeneza. Plachetele sanguine au rol central în iniţierea şi menţinerea hemostazei dar şi în aterogeneză. Agregate de plachete se găsesc la nivelul peretelui vascular în ateroscleroza experimentală, dar şi în cazul leziunilor de aterom la om. Trombii murali trombocitari neoclusivi, se pot organiza şi conduce la progresiunea leziunii. În condiţiile absenţei factorului von Willebrand, necesar pentru aderarea şi agregarea plachetară, nu se mai dezvoltă tromboză şi nici leziuni de ateroscleroză.

Agregarea plachetară duce la eliberarea de multipli factori, care promovează migrarea celulară şi proliferarea. Factorii derivaţi din plachete, ca de exemplu PDGF, FGF, EGF (*epidermal growth factor*) şi TNF alfa (*tumor necrosis factor alfa*) au efecte mitogene pentru celulele musculare netede şi fibroblaste.

PDGF, stocat în granulele alfa ale plachetelor, este mitogenul cel mai cunoscut. El se leagă cu o afinitate foarte mare de CMN și de fibroblaști, stimulează sinteza de ADN și multiplicarea celulară. *Efectul său final este stimularea migrării și proliferării celulelor musculare netede în regiunea subintimală.* Se pare că expunerea CMN la acest factor de creștere conduce la creșterea legării LDL de aceste celule.

Relativ recent s-a demonstrat că PDGF este secretat și de alte celule decât plachetele, ca endoteliu, macrofage și chiar CMN activate.

Proliferarea celulelor musculare netede și a materiei conjunctive. În ateroscleroza experimentală, după dietă bogată în colesterol, se observă migrarea și acumularea subendotelial a unor celule musculare din medie; acestea au receptori pentru LDL, acumulează lipide și în final se transformă în celule spumoase. Date recente arată că *CMN constituie aprox. 90–95% din componenta celulară a leziunilor aterosclerotice la adultul tânăr și aprox. 50% în placa de aterom.*

Factorii care determină migrarea CMN din medie în regiunea subintimală, prin întreruperea laminei elastice interne, *sunt foarte probabil PDGF și LDL oxidate* (sau modificate și reasamblate). La nivelul intimei, CMN suferă o transformare fenotipică, de la „tipul contractil" la cel „secretor", ceea ce implică o reducere a miofibrilelor și citoscheletului și o dezvoltare puternică a organitelor implicate în biosinteze (reticul sarcoplasmic, aparat Golgi, mitocondrii). Această modificare se traduce printr-o secreție mult crescută de colagen (tip I), elastină și proteoglicani, care se acumulează la nivelul leziunii ateroscleroase, formând matricea extracelulară a leziunii. Matricea extracelulară interreacționează cu LDL modificate, pe care le fixează (imobilizează).

Cea mai importantă caracteristică a *CMN migrate* subintimal este *capacitatea de proliferare*. Ea este modulată de numeroși factori, ca PDGF (principalul factor de creștere a CMN) mitogeni secretați de macrofage și endoteliu, *insulin-like growth factor*, LDL oxidate. Proliferarea CMN poate să nu se însoțească de acumularea de lipide, dar mai frecvent procesul de proliferare se însoțește de creșterea preluării de lipide de către CMN, încărcarea lor cu LDL oxidat și formarea de celule spumoase.

IV. EVOLUTIVITATEA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

Leziunile de ateroscleroză au o dinamică evolutivă, de la tipul I lezional la tipul VI (vezi subcapitolul „Structura leziunilor aterosclerotice"). Evoluția leziunilor precoce (leziunea inițială, stria lipidică și preateromul) este relativ predictibilă, fiind legată în principal de acumularea de lipide, care nu dezorganizează intima. În etapele de leziuni avansate (tip IV–VI), evoluția este mai puțin predictibilă, întrucât creșterea plăcii de aterom se face prin mecanisme diferite de acumularea de lipide. Odată cu creșterea plăcii de aterom, caracteristicele fizice ale acesteia (mărime, cantitate de lipide intra- și extracelular, gradul stenozei realizate), precum și localizarea în arborele arterial determină comportamentul față de stresul hemodinamic continuu. Disoluția și dezorganizarea intimei, produsă de masa de lipide extracelulare (*lipid core*) constituie elementul care indică o leziune avansată, cu posibilă complicație

trombotică la nivelul plăcii fisurate (instabile). Producerea unei tromboze fibrinoplachetare şi organizarea acesteia reprezintă momentul unei creşteri relativ rapide a plăcii de aterom, leziunea de aterom transformându-se astfel într-o *leziune de aterotromboză*.

În trecut, procesele de tromboză în arterele mari sau dezechilibrul dintre factorii trombogeni şi cei fibrinolitici au fost incriminate în procesele de aterogeneză. În prezent se acceptă că procesele trombotice reprezintă o complicaţie a unor tipuri de leziuni ateromatoase şi că acestea influenţează decisiv progresia leziunilor sub aspect morfologic şi biologic.

În iniţierea formării trombusului la nivelul unei plăci sunt implicate cel puţin două mecanisme: disfuncţia endoteliului, cu scăderea NO/EDRF şi reducerea efectului său antiagregant plachetar; discontinuitatea endotelială şi fisura plăcii de aterom, cu expunerea stratului subendotelial bogat în ţesut conjunctiv, macrofage, celule spumoase şi lipide extracelulare, la curentul sanguin.

Tromboza este iniţială prin interacţiunea a două procese, activarea plachetară şi coagularea sanguină, trombina fiind cheia ambelor procese.

Iniţial se produce aderarea plachetelor la peretele vascular şi agregarea plachetară, cu eliberare a numeroase substanţe conţinute în granulaţiile acestora: factori de creştere (PDGF, FGF, TNF), substanţe vasoactive (tromboxan A_2, serotonină, adenozină), factori implicaţi în cascada coagulării. Trombusul pur plachetar, format iniţial, este instabil şi poate fi mobilizat uşor de fluxul sanguin, până când fibrina este legată de plachete trnasformându-l în trombus fibrinoplachetar stabil.

Trombina este generată atunci când sângele din vas vine în contact cu factori tisulari aflaţi în interiorul plăcii de aterom fisurate, pe suprafaţa celulelor spumoase şi în centrul necrotic al plăcii. Trombina formată favorizează atât agregarea plachetară cât şi formarea fibrinei, prin clivarea fibrinogenului. În afara acţiunilor trombogene, trombina are şi alte funcţii care contribuie la progresia leziunilor vasculare în ateroscleroză, pe lângă organizarea fibroasă a trombuşilor. Astfel trombina, a) este un potent factor de creştere în proliferarea CMN; b) modulează activitatea PDGF, crescând efectele sale proliferative; c) reglează procesele inflamatorii din placa de aterom, crescând expresia genetică a moleculelor de adeziune leucocitară.

Procesele trombotice la nivelul leziunilor de aterom sunt inconstante şi sunt influenţate de factorii de risc trombogeni locali şi sistemici. Tromboza accelerează aterogeneza, dar ritmul de progresie a acesteia este determinat în primul rând de procesele celulare de la nivelul plăcii şi interacţiunea lor cu LDL oxidate, precum şi de efectele hemodinamice sau biochimice ale factorilor de risc.

Regresia aterosclerozei, problemă controversată, a devenit actuală, atât sub aspect biologic, cât şi din punct de vedere practic. Studiile internaţionale controlate, cu folosirea medicaţiei hipolipemiante, şi rezultatele pozitive obţinute în scăderea LDL-C, creşterea HDL-C şi regresia leziunilor stenozante, verificată coronarografic, au făcut ca problema să capete noi dimensiuni. Prin folosirea statinelor ca droguri hipolipemiante s-au observat, în majoritatea studiilor, scăderea mortalităţii cardiovasculare şi a celei de cauză coronariană, scăderea evenimentelor coronariene acute şi ameliorarea profilului lipidic. Multiple alte droguri, ca substanţele antioxidante (alfa tocoferol, vit. C), inhibitorii enzimei

de conversie a angiotensinei, blocantele de calciu, estrogenii, antiagregantele plachetare, antitrombinicele etc. par a influenţa unul sau mai multe procese biologice din complexul proces al aterogenezei.

Stabilizarea leziunilor aterosclerotice şi regresia unor leziuni este dovedită în ateroscleroza experimentală, dar aceste procese nu sunt ştiinţific dovedite în ateroscleroza umană, deşi există unele indici în acest sens. Majoritatea studiilor disponibile remarcă beneficii clinice sub influenţa unor medicamente hipolipemiante, ceea ce în mod indirect ar reprezenta argumente pentru stabilizarea sau regresia leziunilor de ateroscleroză umană.

Se presupune că beneficiile clinice observate, sunt mai mult rezultatul stabilizării plăcilor de aterom cu risc de fisură şi de tromboză supraadăugată, decât de regresie lezională propriu-zisă. Astfel, reducerea nivelului LDL ar descreşte formarea de celule spumoase, ar permite transportul revers de colesterol (prin creşterea HDL) şi depleţia lipidică din nucleul plăcii, prevenind şi tromboza în placă. În plus scăderea LDL ar putea stabiliza leziunile prin ameliorarea factorilor care contribuie la vasospasm (disfuncţia endotelială), prin reducerea potenţialului trombogen, a citotoxicităţii şi a răspunsului inflamator.

Ipoteza regresiei leziunilor de aterom constituite îşi aşteaptă confirmarea; prevenirea progresiei leziunilor, mai ales prin procese trombotice, reprezintă un element câştigat. Se speră că acţiunile de cardiologie preventivă şi controlul factorilor de risc pentru ateroscleroză, care au dat rezultate clinice, semnificative, să fie confimate şi de dovedirea stabilizării sau chiar regresiei leziunilor de aterom constituite.

CAPITOLUL XIV

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ. PROBLEME GENERALE

Prof. dr. L. GHERASIM

DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Cardiopatia ischemică reunește un grup de afecțiuni care au în comun o suferință cardiacă de origine ischemică, produse de un dezechilibru între aportul de oxigen la miocard și necesități. Termenul de cardiopatie ischemică este sinonim cu cel de boală cardiacă ischemică *(ischemic heart disease)* sau cu cel de boală coronară.

O definiție mai precisă a fost dată mai recent de un grup de experți internaționali: „Cardiopatia ischemică este definită ca o tulburare miocardică datorată unui dezechilibru între fluxul sanguin coronarian și necesitățile miocardice, produs prin modificări în circulația coronară". Această definiție este fiziopatologică și include în ea parametri funcționali și metabolici și cauza primară a tulburărilor (modificări de circulație coronară).

Cardiopatia ischemică (CI) poate fi produsă de cauze organice (în majoritatea cazurilor ateroscleroza), funcționale (spasm coronar) sau mixte. În grupul mare al CI sunt incluse condiții acute (accesul de angină pectorală, angina instabilă, infarctul miocardic acut) sau condiții cronice (angina pectorală cronică, infarctul de miocard vechi, cardiomiopatia ischemică).

Clasificarea cea mai folosită în practică a CI este clinică și a fost recomandată de un grup de experți OMS (1962). Ea se bazează în principal pe prezența sau absența durerii coronariene: I. *În cadrul CI dureroase sunt incluse:* 1. angina pectorală (AP) (de piept), cu diversele sale variante clinice; 2. infarctul miocardic acut (IMA) și 3. angina instabilă. II. *Grupul CI nedureroase include:* 1. moartea subită coronariană; 2. tulburările de ritm și de conducere, prezumate sau dovedite de origine ischemică; 3. insuficiența cardiacă de origine ischemică.

Clasificarea semnalată este în bună parte arbitrară, pentru că durerea – element subiectiv şi relativ puţin specific, este un marker inconstant al tulburării majore, care este ischemia. În plus, există numeroase treceri de la o formă de CI la alta, care fac clasificarea pur didactică. În ultimii ani a fost descrisă „ischemia silenţioasă“, o formă de ischemie miocardică tranzitorie fără durere, care poate însoţi oricare din tipurile clinice de CI. La fel a fost descrisă „cardiomiopatia ischemică“, o formă de disfuncţie miocardică (predominent sistolică), urmare a unei ischemii miocardice cronice, şi care evoluează deseori fără dureri coronariană. Cu toate obiecţiile, clasificarea CI în forme dureroase şi forme nedureroase are o utilitate în primul rând practică.

Angina instabilă, IMA şi moartea subită coronariană sunt reunite sub termenul de *sindroame coronariene acute* sau *sindroame ischemice acute.* Această grupare are o justificare în primul rând fiziopatologică, întrucât placa de aterom „instabilă“, fisurată sau ulcerată, însoţită de tromboză coronariană – de amploare diferită – este comună celor trei condiţii clinice; în plus pot exista treceri de la un tip clinic la altul.

Relativ recent, un grup de experţi ai Societăţii Internaţionale de Cardiologie şi ai Federaţiei de Cardiologie, au elaborat *un studiu privind nomenclatura şi criteriile pentru diagnosticul bolii cardiace ischemice* (tabelul. I).

TABELUL I

Clasificarea cardiopatiei ischemice
după Societatea Internaţională de Cardiologie şi Federaţia de Cardiologie

1. Oprirea cardiacă primară
2. Angina pectorală
   - Angina de efort
     - angina de novo
     - angina de efort stabilă
     - angina de efort agravată
   - Angina spontană
3. Infarctul miocardic
   - Infarctul miocardic acut
     - Infarctul miocardic acut definit
     - Infarctul miocardic acut posibil
   - Infarctul miocardic vechi
4. Insuficienţa cardiacă în cardiopatia ischemică
5. Aritmiile cardiace (prezumate sau dovedite de origine ischemică)

Clasificarea semnalată are două elemente deosebite faţă de clasificarea clasică, „de lucru“: durerea nu mai apare ca element definitoriu al diverselor tipuri clinice; angina instabilă, formă anatomoclinică de cardiopatie ischemică foarte bine conturată în ultimul timp este inclusă în grupul generic denumit „angină pectorală“.

Din punct de vedere didactic şi practic, prima clasificare a cardiopatiei ischemice, cu adăugirile rezultate din studiile mai recente, este larg utilizată.

EPIDEMIOLOGIE

Cardiopatia ischemică este una din bolile cele mai studiate sub raport epidemiologic, datorită răspândirii sale extensive în populație, mai ales după al II-lea război mondial. Au devenit clasice studiile Framingham, Seven Country, Nord Carelia, MONICA etc., care și-au propus obiective multiple, printre care cercetări asupra prevalenței și incidenței bolii ischemice, istoriei sale naturale, mortalității specifice, factorilor care explică marile variații de apariție și dezvoltare a bolii în diferite țări etc. Studiile epidemiologice au avut un impact major în dezvoltarea cardiologiei moderne și au fundamentat științific conceptul factorilor de risc – baza cardiologiei preventive.

Prevalența CI și a diverselor sale forme anatomo-clinice este relativ puțin cunoscută, din cauza dificultăților de diagnostic riguros în cadrul anchetelor de sănătate. În SUA, prevalența ar fi de 2,9% din populație, dar ea crește la 8,59% la bărbații între 45–64 ani și la 16,8% la vârsta de peste 65 ani. În țara noastră, o anchetă de sănătate la persoane adulte (1989) a arătat o prevalență de 10,9%.

Incidența CI ca și a altor boli cardiovasculare este extrem de diversă în raport cu distribuția geografică a țărilor și a stilului de viață al locuitorilor. Astfel, în studiul clasic „Seven Country" rata incidenței anuale (apariția de noi cazuri) printre bărbații între 40–59 ani – inițial fără boală ischemică – a variat între 15 per 10 000 persoane în Japonia și 198 per 10 000 persoane în Finlanda. Incidența CI este maximă în Finlanda, Suedia, Irlanda de Nord, Anglia, și este mult scăzută în Italia, Spania, Franța, Grecia. Dintre toți factorii de risc, în studiul amintit, colesterolul seric apare a fi factorul critic în determinarea nivelului de risc comunitar pentru boală coronară; optimum de nivel de colesterol seric, sub care cardiopatia ischemică este neobișnuită este de de 190 mg/dl (5,00 mmol/l).

Incidența CI este mai mare la bărbați decât la femei și aceasta crește cu vârsta la ambele sexe. Raportul bărbați/femei se îngustează progresiv cu avansarea în vârstă.

La femei, prima manifestare a CI este, mai frecvent, angina, pe când la bărbați prima manifestare este, mai frecvent infarctul. Cel puțin 1/4 din infarctele miocardice – la ambele vârste – rămân nediagnosticate, fie că sunt total asimptomatice („silent"), fie sunt atipice, nepermițând decât tardiv un diagnostic ECG.

Studiile privind *mortalitatea*, exprimă cel mai fidel problemele la nivel populațional, ale CI. Se știe că bolile aparatului cardiovascular reprezintă una din cele mai importante cauze de deces în țările dezvoltate – în special în țările Europei. Ele au generat în România (1994) 60,6% din totalul deceselor.

Proporția deceselor prin boli cardiovasculare a marcat o creștere constantă și alarmantă, de la aprox. 588 la 100 000 locuitori în 1980 la 709 la 100 000 locuitori, în 1994. Spre deosebire de majoritatea țărilor europene, în România s-a observat cel mai înalt ritm de creștere a mortalității prin boli cardiovasculare. Acest element este în discordanță cu ceea ce se înregistrează în SUA, Australia, Finlanda, unde rata mortalității cardiovasculare înregistrează o scădere semnificativă.

Mortalitatea prin CI reprezintă în țările europene și SUA, aprox. 25% din mortalitatea totală la adulții peste 35 ani; mortalitatea crește cu vârsta, dar

indiferent de vârstă 1/2 din morțile coronariene se produc subit. În România CI ar fi răspunzătoare de 1/3 din totalul deceselor prin boli cardiovasculare (în 1993), situând-o evident printre cauzele principale de deces.

Începând din anul 1965 în SUA și Canada, se remarcă o scădere a mortalității prin CI; reducerea mortalității este continuă în ultimii 25 ani, cu 3–4% pe an. Cauzele reducerii mortalității trebuie căutate în programele populaționale largi de prevenție primară și secundară ale CI (dietă, încetarea fumatului, activitate fizică etc.), dar și în amploarea măsurilor medicale; tratamentul medical propriu-zis ar avea o contribuție de 40% în declinul mortalității. Spre deosebire de SUA, Finlanda, Norvegia, în România, Polonia, Ungaria, rata mortalității prin CI continuă să crească, ceea ce impune măsuri complexe de prevenție primară și secundară a acestei boli, „epidemice" în a 2-a jumătate a sec. XX.

ETIOLOGIE

Diversele tipuri anatomoclinice ale CI, dureroase sau nedureroase, acute, tranzitorii sau cronice, au condiții etiologice comune, relativ ușor de identificat în majoritatea cazurilor.

Ateroscleroza coronară cu diversele sale tipuri morfologice reprezintă, de departe, principala etiologie a AP și anginei instabile, a IMA, a morții subite coronariene, sau a altor forme de boală ischemică. Leziunile aterosclerоase sunt situate de regulă pe coronarele epicardice, pot fi unice sau multiple, concentrice sau eccentrice, difuze sau limitate, „critice" „semnificative" sau „nesemnificative", complicate sau necomplicate, etc. – determinând prin localizarea și severitatea lor, consecințe pe fluxul coronar regional, pe balanța între aportul de oxigen și consumul miocardic de oxigen, și în final diverse grade de ischemie miocardică. Ateroscleroza coronară reprezintă astfel cauza a cel puțin 90% din evenimentele coronariene și în practică, CI recunoaște drept etiologie ateroscleroza coronară.

Cardiopatia ischemică de cauză nonaterosclerotică, a devenit în ultimul timp mai bine studiată, mai ales în cazurile de coronarografie nediagnostică pentru ateroscleroză. Astfel, boli coronare nonaterosclerоase, pot reduce sau întrerupe fluxul coronar – producând simptome și semne de CI prin: 1. obstrucție luminală fixă; 2. îngustarea lumenului vascular datorită afectării peretelui vascular sau a țesuturilor adiacente; 3. modificări dinamice ale fluxului coronar (spasm); 4. dezechilibru între aportul de oxigen și consumul miocardic de oxigen sau 5. prin mecanisme mixte.

În tabelul II sunt rezumate principalele cauze nonaterosclerotice de cardiopatie ischemică.

Anomaliile congenitale ale arterelor coronare se găsesc la 1–2% din populație și pot fi la originea CI, în special la persoane tinere. Astfel de situații privesc, în primul rând, originea a una sau două artere coronare din trunchiul arterei pulmonare, atrofia coronară și fistula coronară – ultima realizând o comunicare directă între o arteră coronară epicardică și o cameră cardiacă sau un vas mare (vena cavă, sinusul coronar). Punțile miocardice sunt anomalii limitate de traiect al coronarelor epicardice, care au o porțiune intramiocardică,

acoperită de o porţiune de miocard ventricular contractil. Porţiunea de arteră astfel tunelizată poate produce sau nu ischemie miocardică în raport cu lungimea segmentului tunelizat, gradul compresiunii sistolice şi frecvenţa cardiacă.

Anevrismele coronare, mai frecvente pe coronara dreaptă, sunt cel mai adesea congenitale, dar pot fi urmarea aterosclerozei, angioplastiei, procedurilor de aterectomie coronară, vasculitelor etc. AP şi IMA la persoane sub 20 ani tebuie să conducă la suspiciunea de anevrism coronar congenital.

TABELUL II

Principalele cauze nonaterosclerotice de *cardiopatie ischemică*
(modificat după Wagner, 1994)

Anomalii congenitale
- Origine anormală din aortă
- Origine din trunchiul arterei pulmonare
- Fistule
- „Punţi" miocardice

Embolii (trombus, calciu, vegetaţii, după cateterism cardiac, PTCA etc.)

Disecţie (extinsă de la aortă, spontană)

Spasm

Traumatism
- *Penetrant sau nepenetrant*
- Cateterism
- Chirurgie

Arterite
- B. Takayasu
- Periarterita nodoasă
- LES
- Sifilis
- Boala Kawasaki
- Boala Burger

Tulburări metabolice (hemocistinurie, amiloid, boala Fabry)

Proliferare intimală
- Post PTCA
- Terapie de iradiere
- Transplant cardiac
- Cocaină

Compresie externă

Tromboză primară
- Policitemie
- Trombocitoză
- Hipercoagulabilitate

Dezechilibru între nevoile miocardice de oxigen şi aport
- Stenoză aortică
- HTA sistemică
- *Tireotoxicoză*

Boala vaselor coronare mici (intramurale)
- Cardiomiopatia hipertrofică
- *Amiloid*
- Diabet zaharat
- Transplant cardiac

Artere coronare normale

Emboliile coronare, de cauze foarte variate, produc mai ales IMA limitat şi ignorat. Emboliile mici distale pot produce aritmii, moarte subită sau ischemie miocardică cronică.

Disecţia coronariană evoluează cel mai adesea secundar unei disecţii a rădăcinii aortei. Disecţiile primare însă, se produc spontan (rar) sau sunt consecinţa unei angioplastii coronariene sau coronarografiei. Sindroamele ischemice coronariene pe care le determină au aspect acut, iar cele produse în timpul PTCA pot fi corectate prin *stent* coronarian.

Vasculitele coronare sunt mult mai frecvente decât se diagnostichează în clinică. Ele apar mai ales în poliarterita nodoasă, LES, arterita cu celule gigante, trombangeita obliterantă, unele boli infecţioase (endocardită, tifos, sifilis), boala Takayasu şi boala Kawasaki. Afectările coronare cuprind în special arterele coronare medii şi mici, şi au criterii riguroase de diagnostic: necroză arterială focală, tromboză coronară acută sau recanalizată, neasociată cu ateroscleroză, îngroşarea peretelui arterial cu îngustare luminală, eventual leziuni specifice (în special în bolile sistemice). Vasculitele coronare trebuie totdeauna suspectate în CI, la persoane tinere, fără factori de risc, în prezenţa unor manifestări clinice sau modificări biologice sugestive de boală sistemică.

Proliferarea intimală, cu îngustarea severă a lumenului coronarian poate produce ischemie şi/sau infarct. Ea se întâlneşte rar după iradiere mediastinală, dar frecvent pe cordul transplantat; modificările morfologice, în special pe arterele epicardice, au aspect fie de proliferare intimală fibroasă, fie de ateroscleroză accelerată. Procesul poate evolua în ani ca o „rejecţie cronică".

Modificări morfologice similare, cu proliferare fibroasă intimală se întâlnesc frecvent după PTCA.

Tromboza coronară primară („in situ"), neasociată cu leziuni de ateroscleroză, se poate produce în trombocitoza primară, policitemia vera, sicklemie, leucoză. Ischemia miocardică se produce în special prin afectarea coronarelor mici intramurale prin agregate plachetare; manifestările clinice şi ECG ale ischemiei miocardice pot fi confundate cu alte tipuri de determinări cardiace pe care le produc aceste boli sau tratamentul lor.

Abuzul de cocaină poate realiza ischemia miocardică şi infarct, în absenţa oricărei leziuni coronare anterioare. Spasmul coronarian, urmat sau nu de injurie endotelială, ar explica evenimentele coronariene la persoanele consumatoare de cocaină.

Boala vaselor coronare mici (intramiocardice) este din ce în ce mai bine studiată în prezent. Leziuni ale arteriolelor intramurale, cu îngroşarea mediei şi grade variate de proliferare intimală se găsesc mai ales în cardiomiopatia hipertrofică, diabetul zaharat, în boli colagen-vasculare, dar şi în unele anomalii de metabolism (mucopolizaharidoze, gangliozidoze). Boala vaselor mici poate rămâne asimptomatică sau se poate însoţi de angină (angină microvasculară) şi/sau cardiomegalie. Cardiopatia hipertensivă, cu modificările caracteristice ale vaselor intramiocardice şi scăderea rezervei coronare, se însoţeşte adesea de ischemie miocardică nonaterosclerotică.

Cardiopatia ischemică cu coronare epicardice normale şi spasmul coronar au fost mai bine identificate după extinderea explorărilor coronarografice. Astfel de condiţii se găsesc la originea unei forme rare de AP, şi de excepţia în IMA.

FIZIOPATOLOGIE

Inima este un organ cu metabolism aerobiotic, care nu poate să acumuleze datorie de oxigen. Această particularitate rezultă din faptul că miocardul este în activitate continuă şi are o capacitate extrem de limitată de a se adapta la hipoxie. Din această cauză, miocardul în activitate continuă trebuie să-şi păstreze aportul energetic (oxigen, substrate metabolice), în echilibru cu nevoile sale metabolice. Pe scurt nevoile miocardice de oxigen trebuie să fie egale cu aportul de oxigen.

Pe un cord normal consumul miocardic de oxigen (MVO_2) – index corespunzător pentru activitatea metabolică a inimii, este în echilibru cu fluxul coronar, care aduce suficient oxigen şi substraturi metabolice pentru a satisface necesităţile cordului – în repaus şi activitate. Ischemia miocardică este astfel condiţia fiziopatologică produsă de un dezechilibru între fluxul sanguin coronar şi consumul miocardic de oxigen. Elementul fundamental al ischemiei îl reprezintă lipsa sau scăderea oxigenului necesar funcţiei miocardice, împreună cu eliminarea inadecvată a metaboliţilor consecutivă reducerii perfuziei (lipsa spălării metaboliţilor) şi probabil acidoza locală ischemică. O schemă simplificată privind factorii care afectează echilibrul între aportul de oxigen şi necesitatea de oxigen a inimii se găseşte în fig. 1.

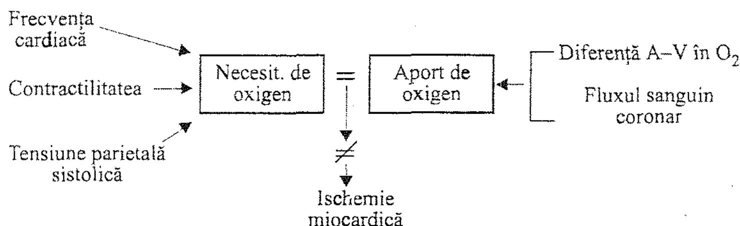


Fig. 1. – Factorii care influenţează necesităţile şi aportul de oxigen la miocard (după E.S. Kirk şi E.H. Sonnenblick).

RAPORTUL NECESAR DE OXIGEN – APORTUL DE OXIGEN

Ischemia miocardică trebuie deosebită de hipoxie, termen utilizat pentru a denumi reducerea aportului de oxigen, ca urmare a reducerii saturaţiei arteriale în O_2. Ischemia miocardică poate fi de scurtă durată, tranzitorie, uşoară sau severă (ducând în acest caz la necroză miocardică) sau poate fi cronică. Consecinţele ischemiei sunt astfel dependente de intensitatea şi durata lor.

Conform ecuaţiei prezentate în fig. 1, cel puţin teoretic ischemia poate rezulta din reducerea fluxului sanguin coronar, sau din necesităţi miocardice de O_2 excesive (creşterea MVO_2), sau prin mecanisme combinate. În practică determinanţii consumului miocardic de oxigen joacă un rol decisiv în stabilirea pragului de ischemie, în timp ce cauza principală a ischemiei miocardice o

reprezintă reducerea de flux coronar, prin cauze organice sau funcționale; în ambele situații, dezechilibrul între MVO_2 și aportul de oxigen la miocard, reprezintă baza fiziopatologică a ischemiei.

Determinanții consumului miocardic de O_2. Consumul de oxigen al inimii este determinat de suma proceselor metabolice care au loc în celule miocardice. MVO_2 total al inimii, în condiții de încărcare fiziologică este de 8–15 ml/min/100 g, dar el poate crește la efort de 5–10 ori, adaptarea realizându-se exclusiv prin creșterea fluxului coronarian.

Determinanții consumului miocardic de oxigen sunt împărțiți în determinanți „majori" și determinanți „minori" (tabelul III); primii definesc condițiile active de lucru ale inimii (sunt corelați cu travaliul inimii), pe când cei de al doilea definesc consumul bazal al inimii. Dintre cele două tipuri de factori care influențează MVO_2, în producerea ischemiei miocardice, primii joacă un rol major.

TABELUL III

Factorii determinanți și MVO_2

Determinanți majori
Tensiunea parietală ventriculară
Starea contractilă
Frecvența cardiacă
Determinanți minori
Menținerea viabilității celulelor în stare bazală
Generarea potențialului de acțiune
Activarea contracției
Efectul metabolic direct al catecolaminelor
Preluarea acizilor grași

a. *Tensiunea parietală ventriculară* (sistolică) reprezintă cel mai important și mai complex determinant major al MVO_2; consumul de oxigen este legat în primul rând de generarea de presiune și ejecție. Componentele tensiunii parietale ventriculare (T) sunt definite de legea Laplace, în care $T = \frac{P \times R}{G}$; P = presiunea intraventriculară sistolică; R = raza ventriculară; G = grosimea peretelui ventricular. Rezultă astfel că MVO_2 crește cu unele elemente ale postsarcinii, cu mărimea inimii (raza cavității ventriculare) și cu grosimea peretelui ventricular.

b. *Starea inotropă a inimii sau contractilitatea* este un determinant independent al MVO_2. Ea se poate estima prin rata creșterii presiunii miocardice în perioada contracției izovolumice (dp/dt) sau, mai simplu prin viteza de scurtare a fibrelor miocardice. Starea inotropă poate fi modificată de catecolamine, calciu, de medicamente cu efecte inotrop pozitive sau negative, sau de modificări ale frecvenței cardiace.

c. *Frecvența cardiacă* sporește MVO_2, pentru că acest parametru este produsul între consumul de O_2 pe bătaie și frecvența cardiacă.

Alți determinanți ai MVO_2 sunt mai puțin importanți și includ în special menținerea viabilității celulelor în stare bazală, generarea potențialului de acțiune și activarea contracției, precum și variațiile, de la consumul predominent de glucoză la consumul de acizi grași.

Rolul determinanților MVO_2 în considerarea ecuației ischemice trebuie apreciat împreună și nu separat, mai ales în condiții patologice. Astfel, efectul catecolaminelor pe cordul normal conduce la creșterea velocității contracției și a frecvenței cardiace, cu efect minim pe volumul telediastolic al VS; rezultă astfel o creștere substanțială a MVO_2. În contrast, stimularea inotropismului pe cordul insuficient tinde să crească MVO_2 prin același mecanism, dar reducerea volumului inimii reduce stresul parietal și astfel MVO_2. Suma algebrică a celor două influențe opuse, nu este totdeauna ușor de estimat în practica clinică.

Indicatorii hemodinamici și clinici folosiți în mod curent pentru aprecierea MVO_2 în funcție de travaliul cardiac sunt indicele presiune sistolică-timp, indicele tensiune-timp (egal cu presiunea aortică medie × durata sistolei × frecvență) sau mai simplu dublu produs (presiunea arterială sistolică × frecvența cardiacă). Ultimul își găsește aplicarea în testele de stres.

Factorii determinanți ai aportului de O_2 la miocard. Aportul de oxigen la miocard, precum și de substraturi metabolice, îndepărtarea produșilor finali de metabolism sunt funcții ale circulației coronare. În condiții normale fluxul sanguin coronar evoluează strâns paralel cu nevoile metabolice miocardice, cu toată fluctuația mare a consumului miocardic de oxigen produsă de efort, simulare simpatică etc.

Aportul miocardic de oxigen poate fi aproximat de produsul dintre fluxul sanguin coronar și conținutul în oxigen al sângelui arterial și gradul de desaturare al acestuia.

Miocardul extrage din sângele arterial coronar peste 70% din oxigen (aprox. 12 ml O_2/100 ml sânge), de 5–7 ori mai mult decât fiecare organ (cu excepția mușchiului scheletic în efort), astfel încât diferența arteriovenoasă coronară este minimă (sângele din sinusul coronar are o saturație de numai 20–25%) și nu mai poate fi mărită de o extracție suplimentară de oxigen – dacă necesitățile miocardice de oxigen cresc. Întrucât extracția de oxigen este mare (tensiunea miocardică a oxigenului este ridicată, 19–20 mm Hg) și miocardul nu poate funcționa în anoxie, singura rezervă de oxigen și substraturi metabolice o reprezintă creșterea de flux coronar – care urmează să se adapteze la MVO_2. Sub raport practic, ischemia miocardică rezultă – aproape totdeauna – din incapacitatea adaptării fluxului coronar la nevoile de oxigen ale inimii.

Debitul coronarian total de repaus este de 100–250 ml/min sau 0,8 ml/g miocard/min, 4–5% din debitul cardiac. În condiții de suprasolicitare creșterea de debit poate fi de 4–5 ori față de valorile de repaus.

Principalii determinanți ai fluxului coronar (debitului coronar) sunt înscriși în tabelul IV.; în afara acestora există numeroase elemente legate de fluxul sanguin coronar și care joacă rol în producerea ischemiei miocardice: fenomenul de autoreglare a fluxului; controlul endotelial al fluxului; rezerva coronariană; variațiile regionale și transmurale ale fluxului coronar etc.

TABELUL IV

Determinanții majori ai fluxului sanguin coronar

1. Presiunea de perfuzie coronariană
2. Presiunea extravasculară
3. Durata diastolei (per minut)
4. Rezistența vasculară coronară

1. *Presiunea de perfuzie coronariană* este dată de diferența dintre presiunea aortică și cea din atriu drept. Datorită rezistențelor diferite existente în cele două sisteme coronare (stâng și drept), în coronara stângă presiunea sistolică este de 80 mm Hg, iar cea diastolică de 20 mm Hg, iar în coronara dreaptă presiunea sistolică este de aprox. 30–35 mm Hg, presiunea diastolică fiind similară cu cea din VS. Ca urmare a particularităților structurale și hemodinamice a celor doi ventriculi, fluxul coronar în VS se face exclusiv în diastolă, iar cel al VD atât în sistolă cât și în diastolă (fig. 2); în aceste condiții, esențială pentru irigația VS este componenta diastolică a presiunii de perfuzie, iar pentru VD componenta sistolică:

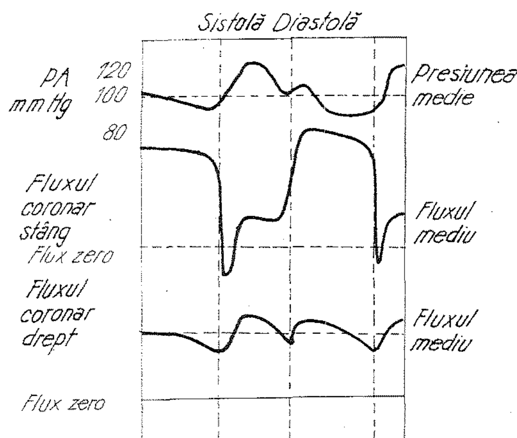


Fig. 2. – Relațiile între fluxul sanguin coronar și presiunea arterială. Majoritatea fluxului coronar stâng se desfășoară în diastolă (după S. M. Cobbe).

Deși în mod teoretic, debitul coronar ar trebui să crească linear cu presiunea de perfuzie, acest fenomen se observă numai în caz de variații scurte ale presiunii de perfuzie, datorită autoreglării coronariene. În plus presiunea de perfuzie este menținută în limite extrem de constante de către mecanismele baroreceptoare aortice, extrem de eficiente. În concluzie presiunea de perfuzie coronară este un factor care joacă rol relativ mic în reglarea fluxului sanguin coronar; în condiții patologice – ca de exemplu în stenozele coronare semnificative –, presiunea de perfuzie poate influența fluxul regional.

2. *Termenul de presiune extravasculară (sau componenta extrinsecă a rezistenței coronare)* descrie forțele compresive miocardice care pot produce colapsul arteriolelor și capilarelor, interferând astfel cu fluxul coronar. Acest fenomen este maximal în timpul sistolei, deși presiunea de perfuzie coronară este mai mare în timpul sistolei decât în diastolă. În realizarea presiunii extravasculare contribuie în mod esențial compresia musculară sistolică și presiunea diastolică ventriculară, precum și alți factori puțin importanți (presiunea venoasă coronariană, sistola atrială). Compresia miocardică sistolică este responsabila principală a presiunii extravasculare, iar presiunea diastolică este oponenta presiunii compresive miocardice. Rezistențele extrinseci sunt mari și reduc fluxul coronar maximal sistolă. În timpul diastolei, presiunea extravasculară este corelată direct cu presiunea diastolică VS. Când aceasta

ultima creşte, în insuficienţa ventriculară stângă, fluxul coronarian, în special în zonele subendocardice tinde să scadă semnificativ, pentru că zona subendocardică a VS este perfuzată în majoritate în timpul diastolei. Creşterea de masă miocardică (hipertrofia ventriculară) asociată sau nu cu stenoze coronare, fac mai vulnerabilă, sub aspectul fluxului coronarian, zona subendocardică, care realizează mai uşor pragul de ischemie.

3. *Durata diastolei* sau mai precis timpul diastolic total per minut este un determinant al fluxului coronar. În timpul tahicardiei, durata totală a diastolei se scurtează – faţă de sistolă, ceea ce reduce fluxul coronarian, mai ales în zonele în care acţionează şi alţi factori ai scăderii fluxului (leziuni coronare, zona subendocardică).

4. *Rezistenţa vasculară coronară* reprezintă determinantul cel mai important al fluxului coronar în condiţii normale şi patologice. Reamintim că fluxul coronarian este rezultatul interacţiunii dintre presiunea de perfuzie şi rezistenţa coronară. Întrucât presiunea de perfuzie este menţinută în limite relativ constante de către sistemul baroreceptor, ea nu influenţează decât puţin debitul coronar în condiţii normale, dar îl poate influenţa parţial în condiţii patologice. În fond, adaptarea debitului coronarian, la nevoile metabolice ale miocardului (ecuaţia ofertă – cerere) în condiţii normale şi patologice, se realizează prin modificări ale rezistenţei vasculare coronare. De exemplu, fluxul sanguin coronar de repaus al VS este de 70–90 ml/min/100 g miocard, dar valoarea sa poate creşte la efort şi prin vasodilatatoare la 350–400 ml/min; modificările se produc prin reducerea de 4–5 ori a rezistenţei vasculare coronare.

Principalii factori de control al rezistenţei vasculare coronare sunt: autoreglarea, influenţele neuroumorale, factorii endoteliali şi factorii farmacologici.

a. *Autoreglarea coronariană* ca fenomen fiziologic presupune un fenomen intrinsec inimii, care realizează adaptarea promptă a fluxului coronarian la nevoile metabolice. Autoreglarea fluxului sanguin se regăseşte şi la nivelul altor circulaţii regionale (de ex. creier), dar la nivelul inimii joacă un rol esenţial.

Autoreglarea coronariană presupune o independenţă faţă de presiunea de perfuzie, fluxul coronarian menţinându-se constant între valori presionale de 40–160 mm Hg. Deasupra şi sub aceste limite de autoreglare se observă o relaţie lineară între flux şi presiune *(autoreglare prin presiune);* fenomenul are un impact în cardiopatia ischemică, în care, însă, *autoreglarea metabolică este esenţială.*

Aspectul cel mai important al autoreglării coronariene constă în faptul că platoul valorii fluxului autoreglat este situat la niveluri diferite în funcţie de nevoile metabolice. Controlul metabolic al fluxului coronarian poate fi privit ca un sistem dinamic de vasodilataţie, care operează împotriva unei vasoconstricţii tonice. Astfel, rezistenţa coronariană de repaus este de 4–5 ori mai mare decât cea care poate fi realizată prin dilataţie maximă. Creşterea de flux coronar se realizează nu numai ca rezultat al creşterii determinanţilor MVO_2, dar şi în condiţiile hipoxiei şi după obstrucţia coronară tranzitorie. Astfel, vasodilataţia se produce distal de stenoza coronară care limitează fluxul, ca un mecanism compensator care tinde să menţină fluxul coronar. Mecanismele autoreglării metabolice sunt sintetizate în fig. 3.

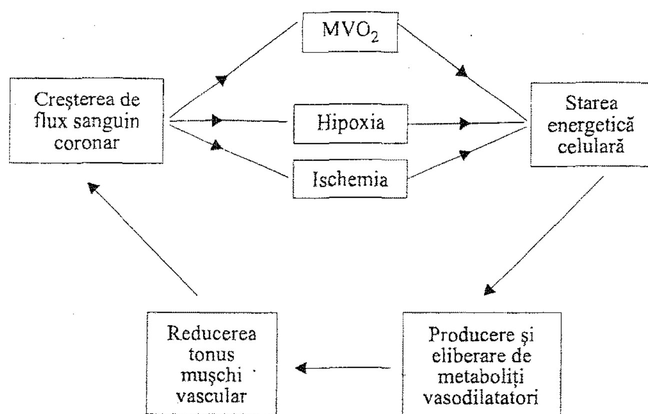


Fig. 3. – Mecanismele reglării metabolice a fluxului, ca răspuns la creşterea MVO_2, hipoxemie arterială sau ischemie (S. M. Cobbe).

Au fost implicate numeroase mecanisme metabolice, sau „semnale" generate în miocard care leagă creşterea MVO_2 cu vasodilataţia coronară: oxigenul arterial (PO_2 la nivelul peretelui arterial), bioxidul de carbon şi pH-ul local, potasiul (efluxul de potasiu extracelular), adenozintrifosfatul, prostaglandinele. Nici unul din factorii metabolici propuşi nu explică complet procesul de autoreglare. *Adenozina* pare, cel mai probabil, metabolitul care reglează fluxul sanguin în condiţiile reducerii raportului aport/necesităţi pentru oxigen. Când cheltuiala de energie creşte, raportul aportul de oxigen/necesităţi scade, astfel încât mai mult ATP este degradat în AMP, care devine disponibil pentru formarea de adenozină. Aceasta acţionează la suprafaţa celulelor netede musculare vasculare pe receptori de adenozină, iar activarea receptorilor blochează intrarea Ca^{2+} în celule şi astfel se produce vasodilataţie. Producţia de adenozină creşte în timpul hipoxiei şi ischemiei.

Este posibil ca adenozina să nu fie singurul factor metabolic implicat în medierea creşterii fluxului coronar la hipoxie şi ischemie, ea putând interacţiona cu prostaglandine, kinine, K^+ şi alţi metaboliţi.

b. *Reglarea neuroumorală a rezistenţei vasculare coronare* este evidentă atât pe cordul normal, cât şi în condiţii patologice. Arterele coronare au o bogată inervaţie autonomă – adrenergică şi parasimpatică – a cărei activarea poate influenţa tonusul vasomotor coronar.

Adrenoreceptori $alfa_1$ şi $alfa_2$ se găsesc din abundenţă, în special în coronarele mari, şi realizează un tonus simpatic vasoconstrictor permanent. Blocarea alfa receptorilor este urmată de scăderea rezistenţei coronare cu aproximativ 25% şi invers activarea lor (prin norepinefrină) produce vasoconstricţie coronară – mediată prin creşterea concentraţiei de Ca^{2+} în fibra

netedă musculară coronară. În condiții patologice, alfa constricția este probabil răspunzătoare de apariția spasmului pe vasele coronare mari. Blocada $alfa_1$ receptorilor la pacienții cu boală coronară atenuează răspunsul vasoconstrictor coronar la testul presor la rece și la fumatul de țigarete.

Beta receptori, și în special $beta_2$ receptori, se găsesc răspândiți în special în arteriolele mici, de rezistență. Acțiunea lor este de moderată dilatație, iar betablocada induce coronaroconstricția, evidentă uneori în angina Prinzmetal.

Stimularea simpatică în ansamblu a inimii, indiferent de acțiunea proprie directă pe coronare (de vasoconstricție $alfa_1$ adrenergică sau vasodilatație $beta_2$ adrenergică), are drept rezultat final o creștere de flux coronar, indusă indirect prin creșterea MVO_2 și vasodilatația metabolică.

Reglarea colinergică a arterelor coronare mari este controversată, deși stimularea parasimpatică produce o moderată coronarodilatație, cu redistribuția favorabilă a fluxului spre zona subendocardică. În cazul în care endoteliul vascular este absent sau există o disfuncție endotelială, stimularea vagală sau infuzia de acetilcholină produc o vasoconstricție paradoxală. Acesta ar explica de ce infuzia de acetilcholină produce vasodilatație în arterele normale epicardice, dar vasoconstricție la nivelul stenozelor aterosleroase.

Efectele sistemului nervos autonom asupra rezistenței vasculare coronare, dovedite în studii de fiziologie și de farmacologie, probabil joacă un rol important și în condițiile reflexelor coronare (reflex Bezold-Jarich coronaro-periferic=hipotensiune sistemică și bradicardie induse vagal în caz de tromboză coronară; reflex Malliani=hipersimpaticotomie sistemică declanșată de ocluzie coronară) și în cazul denervării cardiace (transplant cardiac).

Rolul factorilor hormonali asupra rezistenței coronare este și mai complex. Se știe că angiotensina II produce coronaroconstricție, dar aceasta poate avea o semnificație patologică în condițiile stimulării sistemului Renină – Angiotensină – Aldosteron, ca în IMA și insuficiența cardiacă.

c. *Tonusul vascular coronar este de asemenea sub controlul activității biologice a endoteliului vascular (coronar).* Endoteliul normal produce substanțe vasodilatatoare ca adenosina, EDRF/NO, prostaciclina (PGI_2) și substanțe vasoconstrictoare (endotelină); de asemenea numeroase substanțe vasodilatatoare și vasoconstrictoare acționează prin endoteliu vascular (acetilcholina, ADP, catecolamine, serotonina, angiotensina). În plus endoteliul produce substanțe antitrombotice (adenozină, EDRF, PGI_2, heparină) și substanțe procoagulante (inhibitori de plasminogen, plasmină). Între acțiunile pe tonusul vascular și cele pe echilibrul fluidocoagulant, există la nivelul endoteliului, în special în condiții patologice, numeroase interrelații.

Endoteliul coronar produce în primul rând substanțe vasodilatatoare, din care cea mai importantă este EDRF, care este oxid nitric (NO). Acesta derivă din L-arginină și eliberarea sa din celulele endoteliale se face sub influența a numeroși stimuli ca stresul hemodinamic (forțele de forfecare) asociat cu creșterea velocității fluxului, hipoxie, catecolamine, tromboxan A_2, agregare plachetară. Efectele EDRF/NO sunt în primul rând de relaxare a mușchiului neted vascular coronar (prin descreșterea Ca^{2+} liber citosolic) și pe de altă parte pe plachetele circulante.

Formarea EDRF joacă un rol esențial în condiții normale și patologice. De exemplu răspunsul endotelial la stresul hemodinamic joacă un rol fiziologic în

controlul tonusului vascular coronar; când fluxul arterial crește, cresc și forțele de frecare (hemodinamice) și producerea de EDRF și în final fluxul sanguin crește suplimentar. În hipercolesterolemie, la persoanele cu ateroscleroză coronară, se constată o disfuncție endotelială și producere inadecvată de EDRF, cauză de vasomotricitate coronară anormală și de modificare a microcirculației coronare. Disfuncția endotelială și scăderea producerii de EDRF/NO, sunt implicate probabil în „angina cu coronare epicardice normale".

Endoteliul produce, de asemenea, prostaciclină (PGI_2), care inhibă aderența plachetelor de endoteliu și are efecte de relaxare a mușchiului neted vascular. Cele două substanțe active produse de endoteliu, prostaciclina și EDRF, acționează împreună pentru relaxarea mușchiului neted vascular (coronar) și inhibiția adeziunii și agregării plachetare. În vasele cu ateroscleroză și în alte condiții cu disfuncție sau injurie endotelială, răspunsul poate fi contracția vasculară și agregarea plachetară – elemente care duc la reducerea fluxului sanguin.

Endoteliul eliberează o suprafață vasoconstrictoare *endotelina*, care produce o vasoconstricție coronară prelungită, acționând pe un receptor specific pentru a stimula intrarea Ca^{2+} în celulă. Eliberarea de endotelină se face sub influența a multiple substanțe cu angiotensina II, epinefrina, radicali liberi de oxigen, trombină, substanțe derivate din agregarea plachetară. Date recente artă că endotelina-1 plasmatică crește la pacienții cu angină instabilă, IMA și în unele forme de HTA, sugerând că substanța este implicată în episoadele ischemice coronariene și eventual în necroza celulară.

Rezerva coronariană sau rezerva de flux coronar, reprezintă diferența dintre fluxul sanguin coronar bazal și nivelul maxim al fluxului în timpul hiperemiei reactive. Hiperemia reactivă este un proces fiziopatologic care are loc la nivelul miocardului, cu realizarea unui flux sanguin maxim, urmând unei ocluzii coronare tranzitorii, fenomen explicat prin acumularea de metaboliți vasodilatatori, în special adenozină.

Rezerva coronariană poate fi estimată non invaziv prin PET, în condiții bazale și după un puternic stimul vasodilatator – test de efort și administrare i.v. de dipiridamol.

Cercetările efectuate asupra rezervei coronariene au arătat că aceasta este redusă, sau chiar absentă la pacienții cu boală coronară obstructivă severă, și mult redusă în cardiomiopatia hipertrofică, în hipertrofiile ventriculare importante prin rezistență (ex. stenoza aortică), în cardiopatia hipertensivă. O rezervă inadecvată de flux coronar, secundară unui factor vascular (de ex. modificări morfologice sau funcționale ale miocirculației) sau extravascular (hipertrofie ventriculară importantă cu raport scăzut microcirculație / masă miocardică) nu mai permite o dilatație coronară normală și creșterea fluxului sanguin, elemente care creează premize ale ischemiei miocardice.

Reducerea rezervei coronariene este recunoscută în prezent, drept cauză de ischemie în AP cu coronare angiografic normale, în sindromul X coronarian, în angina microvasculară și alte condiții patologice cu hipertrofie ventriculară stângă importantă.

Fluxul sanguin subendocardic și ischemia subendocardică. În inima normală, fluxul sanguin în regiunea subendocardică este egal sau mai mare (aprox. de 1,25 ori) decât fluxul subepicardic, reflectând dezvoltarea unui stres sistolic mai mare în această regiune și un consum de oxigen mai mare (cu aproape 20%). Menținerea unui flux transmural miocardic uniform, arată că

există, în timpul diastolei, un gradient de presiune care favorizează regiunea subendocardică. Gradientul diastolic de flux semnalat demonstrează că vasele de rezistență au o stare vasodilatatoare mai mare în regiunea subendocardică, decât în cea subepicardică. Consecința directă a vasodilatației vaselor de rezistență în condiții bazale în regiunea endocardică este scăderea rezervei coronariene la acest nivel, mai ales în condiții de stres fizic, hipertrofic sau ischemic.

Când fluxul sanguin coronar este limitat de o stenoză proximală, hipoperfuzia miocardică și ischemia se produc preferențial în regiunea subendocardică, pentru că în această regiune există o mai mică rezervă vasodilatatoare coronariană și fluxul devine dependent de presiunea de perfuzie, care este evident limitată de stenoza proximală. În plus interacțiunea dintre presiunea extravasculară diastolică, care este mai mare subendocardic și presiunea intravasculară mai joasă în zonele distale de stenoză, limitează preferențial perfuzia în zona subendocardică. Efectul este complicat odată cu apariția ischemiei, care induce creșterea presiunii intracavitare diastolice secundară scăderii complianței miocardice. Astfel, fluxul sanguin subendocardic este vulnerabil, în orice situație în care fluxul sanguin total scade sau în care nevoile metabolice cresc și fluxul este limitat. Din cauza forțelor compresive sistolice – care sunt maxime subendocardic – regiunea este de asemenea critic dependentă – sub aspectul fluxului sanguin, de durata diastolei.

CONSECINȚELE ISCHEMIEI MIOCARDICE

Datele de fiziologie și fiziopatologie anterior prezentate au subliniat că fenomenul fundamental al ischemiei miocardice îl reprezintă *dezechilibrul dintre fluxul coronar și nevoile metabolice ale miocardului* și că în acest dezechilibru *factorii care țin de flux – organici sau/și funcționali, joacă un rol esențial.*

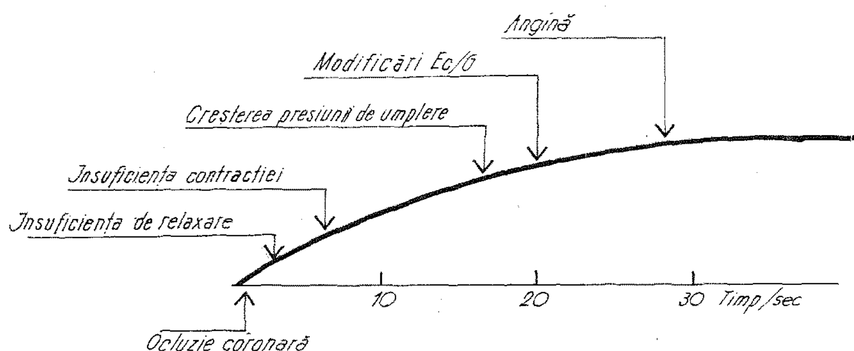


Fig. 4. – Apariția evenimentelor în cursul ocluziei coronare tranzitorii („cascada ischemică") după Sigwert și colab.

Studiile experimentale şi la om, în timpul accesului anginos, al angioplastiei, al ligaturii coronare tranzitorii, au demonstrat faptul că ischemia coronară acută (de max. 10–15 min) produce o succesiune de perturbări miocardice, denumite foarte sugestiv „cascadă ischemică“ (fig. 4). Fenomenele se produc în succesiune, în secunde, şi sunt similare atât în ischemia experimentală cât şi în angina pectorală. Aşa cum arată fig. 4. succesiunea fenomenelor la nivelul zonei ischemice (regional) este: a) reducerea relaxării sau descreşterea complianţei; b) anomalii de contracţie; c) creşterea presiunii de umplere; d) modificări ECG; e) angină (durere). Evident că baza tuturor acestor tulburări o reprezintă modificările biochimice şi ultrastructurale produse de ischemia acută, amploarea acestora şi durata lor.

Din punct de vedere didactic se vor prezenta pe scurt: 1) modificările biochimice şi ultrastructurale; 2) modificările funcţiei contractile; 3) tulburările funcţiei electrice; 4) apariţia sau absenţa durerii ischemice.

1. **Modificările biochimice şi ultrastructurale.** Reducerea critică a fluxului coronarian duce la scăderea PO_2 tisular (miocardic) la <5 mm Hg (faţă de 18 mm Hg). Trecerea de la metabolismul aerobiotic la cel anaerobiotic la nivelul miocardului se face foarte rapid, întrucât miocitul nu poate contracta datorie de oxigen, iar minima rezervă intracelulară se epuizează extrem de rapid. Modificările precoce miocardice produse de ischemie sunt sintetizate în tabelul V.

TABELUL V

Modificările precoce miocardice produse de ischemie

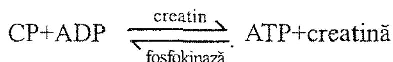
(după W. G. Nayler, 1994)

Acidoza intracelulară
Depleţia de rezervă de fosfaţi macroergici (ATP şi CP)
Eflux de K^+, cuplat cu influx de Na+
Edem celular
Alterarea potenţialului transmembranar
Creşterea Ca^{2+} citosolic
Eliberarea de enzime proteolitice şi fosfolipaze
Malfuncţie mitocondrială
Generare de radicali liberi, cuplată cu depleţia „spălării lor“

a) În câteva secunde de la începutul ischemici, se dezvoltă *acidoză intracelulară,* ca rezultat al scăderii oxigenului la nivel mitocondrial. Acidoza creşte rata şi cantitatea de Ca^{2+} legat de reticulul sarcoplasmic (RS), iar H^+ deprimă sensibilitatea miofibrilelor la ionii de calciu, ducând la reducerea generării tensiunii şi a activităţii ATP-azei. Acidoza, care rezultă şi din alte mecanisme, are un rol important în depresia inotropismului local.

b) În condiţii normale sursa de energie a miocardului o reprezintă fosforilarea oxidativă mitocondrială, ce foloseşte ca substrat principal acizii graşi şi în mod secundar glucoza. Formarea de ATP, principala sursă miocitară de energie folosită în contracţie, în transportul ionic şi în sintezele proteice, se realizează prin beta oxidarea acizilor graşi liberi (130 mol ATP per mol substrat), oxidarea glucozei (38 mol ATP per mol substrat) şi glicoliza anaerobă din glucoză (3 mol ATP per mol substrat).

În condițiile scăderii dramatice a PO_2 la nivel celular, *producția de ATP prin fosforilarea oxidativă este sever deprimată,* proces concomitent cu creșterea concentrației de ADP și fosfați anorganici. Nivelul celular de ATP scade, dar este menținut în parte de efectul tampon al creatinfosfatului, conform reacției:



Se pare că raportul citosolic $\frac{ATP}{ADP(Pi)}$ este un mai bun index al stării energetice celulare decât ATP (Pi=fosfat anorganic intracelular).

Reducerea ATP la 60% din normal determină modificări metabolice reversibile, și o alterare a activității contractile a celulelor miocardice. Reducerea în continuare a ATP este însoțită de modificări ale activității celulare, în special prin alterarea activității ATP-azei sarcolemale, care activează pompa de Na^+ – K^+; ulterior se produc și modificări importante în schimburile de Ca^{2+}. La o reducere a ATP sub 30%, procesele ischemice celulare devin ireversibile.

c) O altă modificare metabolică importantă produsă de ischemie și devierea spre metabolism anaerobiotic, este *creșterea glicolizei anaerobe și a producerii de lactat* ca produs final al glicolizei (piruvatul nu mai poate fi metabolizat în ciclul Krebs când fosforilarea oxidativă este inhibată). Creșterea lactatului este parțial rezultatul și al scăderii spălării sale. Acumularea lactatului și a altor metaboliți intermediari, produce acidoză tisulară, și în final inhibă glicoliza anaerobă. Astfel ischemia, spre deosebire de hipoxia simplă, se caracterizează și printr-o scădere a producției anaerobe de energie.

d) *Carența de energie* secundară ischemiei *duce și la scăderea activității pompelor ionice membranare,* în primul rând a celei sarcolemale Na^+ –K^+ și a celei de calciu din membrana reticulului sarcoplastic. Urmarea este *eflux de K^+ în spațiu extracelular și creșterea concentrației de Na^+ și Ca^{2+} intracelular;* acumularea extracelulară de K^+ are un efect important pe diferența de potențial transmembranar (efect electrofiziologic), iar acumularea de Na^+ duce la tumefiere (edem) miocitar.

e) În mecanismele biochimice ale ischemiei *alterarea homeostazei Ca^{2+}* corelată și cu alte modificări metabolice are o importanță deosebită. Date relativ recente au arătat că în timpul episoadelor ischemice, Ca^{2+} citosolic crește; consecințele acestui proces sunt sintetizate în fig. 5.

Mecanismele responsabile pentru creșterea Ca^{2+} citosolic sunt multiple; unele de *origine extracelulară* (schimb Ca^{2+} cu Na^+ – acumulat intracelular; intrarea prin difuziune prin sarcolema devenită permeabilă prin radicali liberi), dar altele – mai importante, *sunt intracelulare* (creșterea efluxului Ca^{2+} din RS sau incapacitatea de recaptare din citosol în RS – prin depleție de energie; eflux din mitocondrii; depleția de ATP induce deficiența ATP-azei sarcolemale responsabilă de extruzia Ca^{2+}). Consecințele creșterii necontrolate a Ca^{2+} citosolic în ischemie sunt multiple. Alterarea homeostazei calciului și formarea de radicali liberi, sunt procese care au loc în episoadele ischemice prelungite, urmate de reperfuzie – condiție patologică definită ca *stunning myocardium* (miocard siderat).

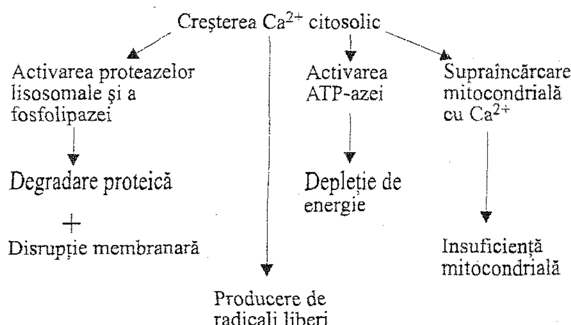


Fig. 5. – Reprezentarea schematică a consecinţei creşterii necontrolate a Ca^{2+} citosolic (după W. G. Nayler, 1994).

2. **Modificările funcţiei contractile** sau manifestările mecanice ale ischemiei miocardice sunt primele consecinţe care apar în „cascada ischemică", la aprox. 30 secunde de ischemia acută. Ele sunt urmarea tulburărilor biochimice şi metabolice semnalate, preced manifestările electrice ale ischemiei şi pe cele dureroase şi pot fi unica consecinţă – înregistrată clinic sau prin metode invazive/neinvazive – ale ischemiei de miocard.

Ischemia miocardică afectează atât funcţia diastolică, cât şi pe cea sistolică, iar ischemia fiind evident segmentară, modificările mecanice sunt şi ele segmentare şi tranzitorii. Modificările funcţiei contractile şi amploarea lor sunt dependente de severitatea reducerii fluxului coronarian, de durata ischemiei, de întinderea zonei ischemice. Modificările contractile dispar odată cu ischemia sau după un timp variabil (stunned myocardium) şi în rare cazuri se manifestă ca o disfuncţie miocardică globală – dacă au existat anterior alţi factori care au influenţat sever funcţia contractilă.

Funcţia diastolică este prima afectată în zona ischemică, înainte de funcţia sistolică. Relaxarea miocardică ventriculară este efectul interacţiunii complexe, între procese active şi pasive. În faza precoce a diastolei – faza izovolumică – relaxarea este un proces activ care necesită energie; ischemia miocardică, afectând substratul energetic, alterează în principal faza de relaxare izovolumică. Reducerea fosfaţilor macroergici – încă din primele secunde ale ischemiei – scade receptarea Ca^{2+} în RS, prelungind astfel contracţia; acidoza celulară – prezentă de asemenea în ischemie – acţionează sinergic. Dovada alterării relaxării ventriculare este ilustrată de creşterea timpului de relaxare izovolumică, ca şi de scăderea ratei maxime negative a reducerii de presiune (dp/dt negativ).

Precocitatea apariţiei disfuncţiei diastolice – atât în ischemia experimentală, cât şi în angina pectorală, ridică problema existenţei unui element hidraulic coronarian – proprietatea electilă coronariană – în determinarea complianţei. Presurizarea rapidă a circulaţiei coronariene la sfârşitul ejecţiei duce la o mişcare în afara a pereţilor crescând complianţa; pierderea acestei proprietăţi – în cazul scăderii fluxului sanguin în ischemie, ar putea contribui la scăderea complianţei regionale, observată precoce în ischemie.

Global, ventriculul ischemic este mai puțin compliant decât normal. Scăderea de complianță este și mai importantă – dacă ischemia conduce la infarct, în condiții de boală coronariană cronică cu fibroză ischemică, sau când ischemia se produce pe un cord cu hipertrofie ventriculară.

Disfuncția diastolică ischemică poate exista în absența unei alterări de performanță sistolică și se poate accentua la efort. Sub aspect clinic și hemodinamic, modificările proprietăților diastolice induse de ischemie, cresc rezistența la umplere ventriculară și contribuie la creșterea presiunii telediastolice ventriculare în timpul ischemiei (eventual exprimate clinic prin dispnee în timpul accesului anginos sau post angină prelungită).

Funcția sistolică. Ischemia miocardică produce disfuncție sistolică segmentară, dependentă de gradul reducerii fluxului coronar și de determinanți MVO_2. În studii experimentale, afectarea funcției mecanice se realizează după o reducere de numai 20% a fluxului coronar.

Ischemia miocardică acută, și în experiment ocluzia coronară acută sau progresivă, induce mai multe tipuri de modificări ale funcției contractile segmentare, care se regăsesc în diversele forme anatomo-clinice ale bolii ischemice:

– inițial se constată asinereză sau asinergie, rezultat al disfuncției diastolice, cu alungirea relaxării izovolumice;

– ulterior se produce o reducere a velocității contracției (Vmax) și o scurtare a duratei contracției, reprezentând hipokinezia locală; ea se poate asocia sau nu cu o hiperkinezie compensatorie a segmentelor miocardice normale;

– când reducerea de flux coronar este de aprox. 80% apare akinezia, cu lipsa oricărei activități sistolice;

– în sfârșit, diskinezia, ca formă ultimă de disfuncție sistolică regională, se manifestă prin expansiunea sistolică paradoxală a zonei ischemice (sau necrotice), generată de presiunea intraventriculară.

Datele de explorare recentă au demonstrat că hipokinezia regională este o modificare elementară de contracție cu un grad de reversibilitate, dar akinezia și diskinezia pot fi întâlnite atât la miocardul viabil și reversibil ca funcție (miocard hibernant), cât și în necroza miocardică.

Contractilitatea miocardică în regiunea ischemică este mai sever deprimată în regiunea subendocardică decât în cea subepicardică. În total însă, impactul ischemiei pe funcția sistolică depinde de extensia ischemiei și de proprietățile mecanice ale miocardului nonischemic. Dacă ischemia este mică și tranzitorie, modificarea proprietăților sistolice poate rămâne nedecelabilă; dacă ischemia este severă sau difuză sau dacă preexistă o activitate contractilă semnificativ deprimată, atunci apare o scădere a volumului sistolic, a FE, a debitului cardiac, și o creștere a presiunii și volumului telediastolic ventricular.

De regulă, ischemia miocardică tranzitorie, de ex. din angina pectorală, produce disfuncție sistolică segmentară, evidențiată numai prin metode de explorare fine sau disfuncție miocardică post ischemică prelungită (miocard siderat).

Cauzele directe, implicate în depresia contractilității sistolice sunt: nivelul inadecvat al ATP; alterarea homeostaziei calciului; acumularea de H^+ – cu acidoză intracelulară, care duce la blocarea combinării Ca^{2+} eliberat din RS cu

troponina (este împiedicată cuplarea actinei cu miozina); creşterea semnificativă intracelulară a fosfatului anorganic (Pi), care se produce prin degradarea fosfocreatinei.

3. **Consecinţele electrice ale ischemiei miocardice** acute succed fenomenelor mecanice; ele sunt de două tipuri: a) modificări morfologice ale fazei terminale şi eventual ale complexului QRS; b) favorizarea aritmogenezei. Primele modificări au valoare – în condiţii de repaus sau stres – pentru diagnosticul de ischemie miocardică, pe când cele de al doilea pot avea implicaţii grave sau vitale, din cauza imprevizibilităţii lor.

Modificările elementare electrofiziologice asociate cu ischemia sunt (fig. 6) scăderea nivelului potenţialului membranar de repaus, scăderea pantei fazei 0 a depolarizării; o scurtare a fazei 2 şi o alungire cu scăderea pantei fazei 3; creşterea fazei 4 în celulele Purkinje, cu eventuala apariţie a ei la celule miocardice de lucru.

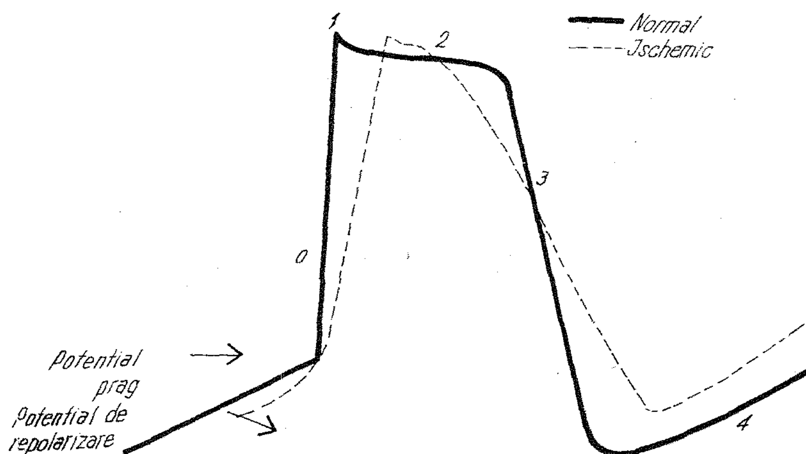


Fig. 6. – Modificările potenţialului de membrană secundare ischemiei (scăderea pantei fazei O; scăderea fazei 2, alungirea fazei 3; scăderea potenţialului de repolarizare; creşterea pantei fazei 4.

Modificările fazei de repolarizare (ST–T) produse de ischemia pe ECG de repaus şi efort sunt urmarea alterării fazelor 2 şi 3 a potenţialelor membrană. Ipotezele electrofiziologice care explică denivelările ST sunt fie cea a curentului diastolic de leziune (depolarizare parţială de repaus), fie cea a curentului sistolic de leziune (depolarizare sistolică întârziată) (vezi subcapitolul „Modificările electrofiziologice din IMA").

Aritmogeneza în ischemia miocardică este un fenomen complex legat atât de fenomenele ischemice elementare locale cât şi de efectul global neomogen al ischemiei asupra miocardului. Trei mecanisme fundamentale explică aritmogeneza în ischemia acută: a) creşterea automatismului; b) fenomenul de reintrare; c) combinarea ambelor mecanisme.

Creşterea automatismului local sau tulburări în generarea impulsului se produce în special în zona normală irigată în apropierea zonei de ischemie. Există un „curent de leziune" care curge dinspre celulele ischemice spre cele normale, tinzând să depolarizeze celulele normale. Curentul de leziune ar putea determina apariţia bătăilor premature, excitând celulele Purkinje din apropierea zonei ischemice.

Conducerea impulsului electric în zona ischemică se face cu întârziere, ceea ce favorizează *fenomenul de reintrare*. Celulele miocardice în condiţii de ischemie se depolarizează, prezentând potenţiale de acţiune de tipul răspunsurilor lente, spre deosebire de celulele miocardice normale care au răspuns de tip rapid. Există o neomogenitate electrică a celulelor ischemice, unele celule sunt inexcitabile şi nu conduc impulsul electric, în timp ce altele conduc impulsul, dar cu o viteză redusă. Inomogenitatea electrofiziologică face ca miocardul să se depolarizeze pe căi întortochiate; rezultatul este apariţia unui asincronism de conducere şi a condiţiilor favorabile pentru reintrare.

Mecanismele biochimice şi metabolice responsabile de modificările electrice şi de aritmogeneză sunt complexe şi parţial cunoscute. Sunt astfel implicate: descreşterea $K+$ intracelular; creşterea temporară a transportului de Ca^{2+} (secundară creşterii schimbului Na/Ca); acidoza şi acumularea de acid lactic (creşterea perioadei refractare locale); depleţia miocardică de Mg^{2+} (fenomen comun în ischemie); excesul de catecolamine local (produce zone cu perioade refractare inegale); acumularea de metaboliţi toxici în zona ischemică.

4. **Durerea** din ischemia miocardică este ultimul fenomen ca apariţie în „cascada ischemică"; ischemia produce frecvent durere caracteristică (durerea din angină sau infarct), dar unele episoade ischemice sunt nedureroase (silenţioase). Urmărirea prin monitorizarea Holter a persoanelor cu angină pectorală, a demonstrat că episoadele ischemice nedureroase sunt mai numeroase decât cele dureroase. Fenomenul fundamental în ischemia miocardică îl reprezintă modificările biochimice şi intrastructurale, şi corelate cu gradul lor, cele hemodinamice şi electrice; durerea poate fi prezentă sau nu.

Durerea anginoasă este considerată ca un foarte util sistem de alarmă pentru ischemie, deşi sistemul este insuficient de sensibil. Stimulii dureroşi iau naştere în miocard şi influenţează terminaţiile nervoase nemielinizate, situate pericoronarian şi între fibrele miocardice. Impulsurile sunt vehiculate prin aferenţe simpatic nemielinizate sau mielinizate aparţinând plexurilor cardiace profund şi superficial şi ajung la primii 5 ganglioni simpatici toracici superiori; de aici prin ramurile comunicate albe, fibrele nervoase pătrund în măduva dorsală, iar prin tractusul spinotalamic la talamus şi cortex. Impulsurile sunt modulate şi integrate la diferite nivele, inclusiv la nivelul cortexului cerebral, iar modularea poate contribui la variabilitatea pragului anginos, atât de diferit de la o persoană la alta.

Durerea din ischemia miocardică este percepută în regiuni variate ale toracelui, pentru că este „referată" la dermatoamele periferice corespunzătoare, care trimit aferenţe nervoase în acelaşi segment al măduvei ca inima.

Natura stimulilor nociceptivi miocardici, care influenţează terminaţiile nervoase determinând durerea ischemică *este foarte probabil chimică*. Ischemia celulară tranzitorie eliberează substanţe ca adenozina, bradikinina, histamina, serotonina şi unele din acestea, împreună cu acidoza şi creşterea nivelului potasiului extracelular, stimulează terminaţiile sensitive ale nervilor simpatici

intracardiaci. Pe de altă parte s-a demonstrat că și lezarea mecanică a arterelor coronare, în absența oricărui stimul chimic, ar putea stimula aparatul receptor cardiac, inițiind producerea durerii. Se poate astfel presupune că aparatul receptor miocardic ar funcționa în sistem bimodal – chimic și mecanic – fiind necesară o anumită intensitate limită a stimulilor, pentru ca să poate fi percepută durerea coronariană.

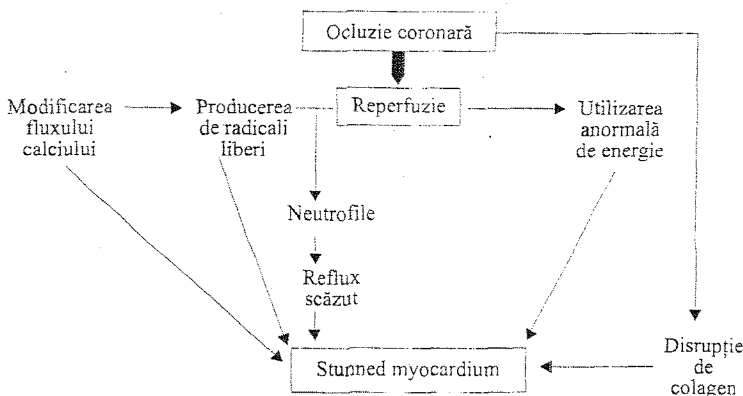
Relația ischemie miocardică-durere nu este însă constantă, fapt demonstrat de existența ischemiei silențioase. Există explicații multiple pentru această necorelație (vezi capitolul „Ischemia silențioasă) și pentru existența ischemiei nedureroase, între care mai plauzibile par a fi: durata mai scurtă a episoadelor ischemice sau intensitatea mai mică a ischemiei; modularea sau extincția stimulilor dureroși în sistemul nervos central; existența unei neuropatii simpatice sau o dereglare endorfinergică a durerii. Indiferent de mecanismele care leagă ischemia miocardică de durere, aceasta apare, în succesiune, ultima în cascada ischemică; ea poate fi prezentă sau nu în ischemia miocardică, fără ca intensitatea sa să fie strict corelată cu gradul ischemiei. Pe de altă parte miocardul cu zone necrotice de origine ischemică, nu mai produce durere, care este sub raport fiziopatologic, proprie ischemiei miocardice.

„Stunned myocardium“ sau miocardul siderat este un concept fiziopatologic esențial în ischemia miocardică. El ar putea fi definit ca o disfuncție ventriculară stângă tranzitorie postischemică, în absența unor modificări morfologice ireversibile, și cu flux coronar normal. Definiția implică: 1. miocardul siderat este o anomalie complet reversibilă, într-o perioadă variabilă de timp (ore–zile); 2. miocardul siderat are un flux coronar normal sau aproape normal. Această condiție fiziopatologică cu flux coronar normal și funcție mecanică tranzitorie anormală, trebuie deosebită de alte condiții patologice care se întâlnesc în ischemia miocardică, ca de exemplu miocardul hibernant, ischemia miocardică persistentă după un episod suplimentar de ischemie acută, necroză miocardică limitată „în insule“; în toate aceste situații fluxul coronarian este scăzut, în grad variabil și există de asemenea o disfuncție ventriculară regională.

Semnificația clinică a „miocardului siderat“ – concept elaborat inițial de Braunwald și Kloner și ulterior aprofundat R. Bolli și R. Ferrari – este deosebită. Miocardul siderat se întâlnește adesea, imediat după angina instabilă, după angioplastie coronară (eventual cu umflarea repetată a balonului), în majoritatea procedurilor de chirurgie cardiacă sub CEC, dar în special în chirurgia de bypass coronarian, după transplant cardiac (disfuncție ventriculară globală reversibilă), precum și în unele infarcte miocardice incipiente întrerupte printr-o tromboliză eficace.

Diagnosticul de/miocard siderat necesită demonstrarea reversibilității disfuncției contractile în timp relativ scurt și că miocardul disfuncțional are flux coronar normal. Ambele condiții pot fi dovedite – prin observație clinică, explorări neinvazive privind dispariția spontană a hipokineziei regionale sau sub stimulare inotropică cu dobutamină, sau prin explorări radioizotopice cu Ta–201 sau PET. Măsurarea precisă a fluxului coronar regional este încă în etapa de observație.

Mecanismele prezumate la producerea „miocardului siderat“ sunt multiple: supraîncărcarea celulară cu Ca^{2+}, descreșterea sensibilității miofilamentelor



• Disfuncție miocardică diastolică și sistolică
• Depleția depozitelor de ATP
• Țesut viabil reperfuzat

Fig. 7. – Mecanismele potențiale ale miocardului siderat (după Kloner).

la calciu, radicalii liberi, depresia resintezei fosfaților macroergici (în special ATP), perfuzia regională heterogenă, injuria matricei de colagen și activarea leucocitelor. Din ansamblul mecanismelor citate, două par cele mai plauzibile și fără să fie mutual exclusive: rolul radicalilor liberi și tulburările în homeostazia calciului. În fig. 7 sunt sintetizate mecanismele potențiale ale producerii „miocardului siderat".

Este demonstrat că metaboliții oxigenului (radicali liberi) deprimă funcția miocardică, că acești metaboliți toxici sunt produși în exces atât în timpul ischemiei miocardice, cât și în „miocardul siderat". Aceste molecule reacționează cu alte structuri chimice, acționează pe mitocondrii, RS și membranele celulare și pot produce moarte celulară. Radicalii liberi de oxigen cresc nivelul calciului citosolic prin alterarea RS, cu toate consecințele sale (fig. 5.). Rolul radicalilor liberi și al alterării homeostaziei calciului în „miocardul siderat" pare a fi confirmat de unele date terapeutice. Administrarea de antioxidanți sau „scavangers" de tipul superoxid dismutazei, desferioxamina, administrați imediat înaintea reperfuziei, ar atenua în mod semnificativ „miocardul siderat". Antagoniștii de calciu, administrați atât în timpul ischemiei sau chiar în timpul reperfuziei ar reduce disfuncția postischemică (Opie).

„Hibernating myocardium" sau miocardul hibernant reprezintă o disfuncție ventriculară stângă de repaus, datorită unei reduceri cronice de flux coronar; această condiție fiziopatologică poate fi parțial sau total restabilită la normal dacă raportul aport de oxigen/necesități este favorabil modificat, fie prin ameliorarea fluxului coronar (revascularizare), fie prin reducerea nevoilor miocardice de oxigen. Conceptul miocardului hibernant presupune astfel 3 criterii

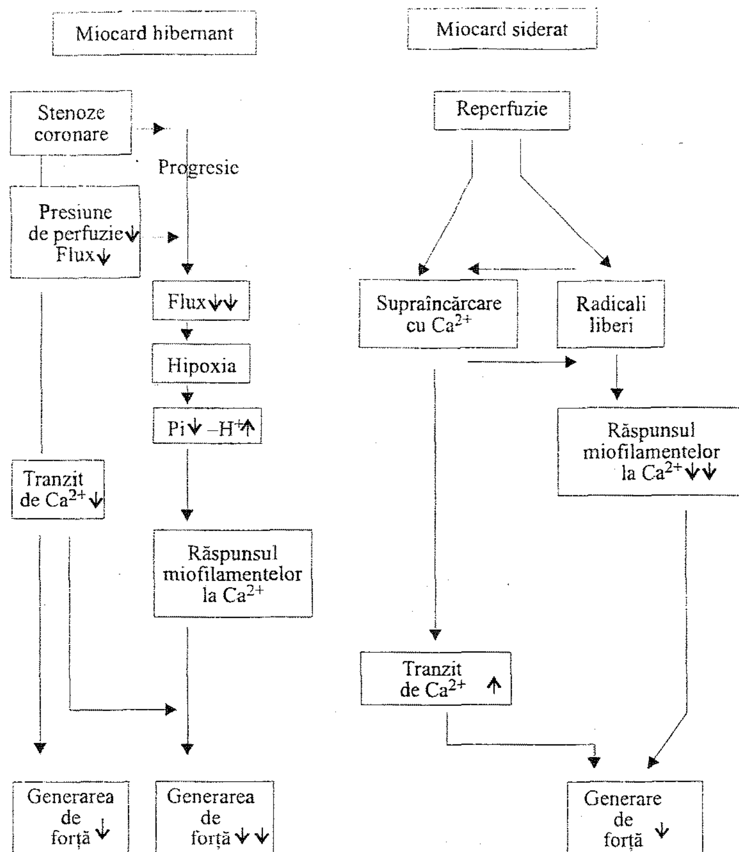


Fig. 8. – Mecanisme celulare în miocardul hibernant (după H. Kusuoka, 1995).

care trebuie să fie prezente: a) anomalii de motilitate cronică parietală (segmentară sau chiar difuză); b) prezența unei hipoperfuzii cronice; c) dovada recuperării funcționale după reperfuzie.

Miocardul hibernant descrie astfel o stare funcțională particulară – metabolică, consecință a unor condiții ischemice și fără ischemie actuală, în care fluxul sanguin și funcția miocardică sunt din nou în echilibru și ca rezultat nu apare nici ischemia și nici necroza. El reprezintă astfel un miocard viabil cu flux coronar de rezervă și contractilitatea reziduală, spre deosebire de „miocardul siderat" în care există o disfuncție miocardică segmentară tranzitorie cu flux coronar normal. Dacă balanța consum miocardic de oxigen/aport este ulterior modificată nefavorabil, temporar sau permanent în miocardul hibernant,

atunci simptomele şi semnele ischemiei şi/sau necrozei apar din nou.

Semnificaţia clinică a miocardului hibernant este deosebit de mare, din cauza implicaţiilor terapeutice pe care le ridică: disfuncţia ventriculară stângă, regională sau globală, produsă prin „hibernare“ se ameliorează sau dispare după revascularea miocardică. Astfel miocardul hibernant poate fi identificat la pacienţi cu angină pectorală cronică stabilă, în angina instabilă, în unele cazuri de ischemie reziduală postinfarct şi în cardiomiopatia ischemică.

Identificarea miocardului hibernant la persoane cu disfuncţie ventriculară impune dovada reversibilităţii tulburărilor de cinetică parietală şi a prezervării activităţii metabolice, condiţii indispensabile pentru o revascularizare miocardică.

ECO-2D efectuată sub doze mici de dobutamină (5–15 mcg/kg/min) arată o ameliorare semnificativă a scorului de motilitate, diferenţiind net miocardul viabil de cicatricele miocardice. Reducerea densităţii betareceptorilor ar putea limita răspunsul miocardului la infuzia de dobutamină, în cazul miocardului hibernant.

Prezervarea activităţii metabolice detectată cu PET, folosind F-18 deoxiglucoza, are o valoare predictivă de 80–90% privind recuperarea completă sau parţială a funcţiei contractile după revascularizare. Preluarea de F-18 deoxiglucoză în zona interesată sugerează creşterea activităţii glicolitice şi a utilizării glucozei exogene. Tehnicile radionucleare folosind în special Tl-201 şi Tc 99 m-Sestamibi, folosind protocoale de redistribuţie a radiotrasorului, în repaus sau efort, sunt larg aplicate pentru dovedirea viabilităţii regiunilor miocardice hipokinetice-akinetice, împreună cu ECO-2D.

Istoria naturală a miocardului hibernant, fără tratament, este marcată de evoluţia, mai mult sau mai puţin rapidă, către necroză miocitară. Singura alternativă de recuperare reală o reprezintă revascularizarea (prin CABG sau PTCA), deşi tratamentul cu nitraţi sau blocante de calciu poate ameliora temporar simptomele şi fluxul coronar. Decizia de revascularizare la pacienţii cu disfuncţie ventriculară este dependentă de numeroşi factori (numărul şi tipul stenozelor coronare, demonstrarea de miocard viabil în zonele reperfuzate, estimarea rezervei funcţionale contractile înainte şi postvascularizare etc.); după revascularizarea corect indicată, recuperarea funcţiei ventriculare, a motilităţii regionale şi a metabolismului miocardic, se pot realiza rapid sau foarte rapid, dar miocardul hibernant poate rămâne siderat în perioada de recuperare.

Mecanismele molecular şi biochimice responsabile de „hibernare“ şi de depresia cronică a funcţiei contractile nu sunt încă bine definite.

Una din explicaţiile posibile ale depresiei funcţiei contractile în „*hibernating myocardium*“ faţă de „*stunned*“ este sintetizată în fig. 8.

Se cunoaşte că generarea de forţă este determinată de 2 factori majori intracelulari: amplitudinea tranzitului de Ca^{2+} şi răspunsul miofilamentelor la Ca^{2+}. În miocardul hibernant, indus de stenozele coronare, insuficienţa contractilă reflectă reglarea la un nivel inferior („*down-regulation*“) a tranzitului de Ca^{2+}. Amplitudinea tranzitului de Ca^{2+} este strâns corelată cu presiunea de perfuzie coronară, şi o scădere a acesteia induce o contracţie insuficientă. În plus, progresia stenozei coronare poate produce hipoxie, creşterea intracelulară de fosfaţi anorganici (Pi) şi H^+ ioni; atât Pi cât şi H^+ reduc răspunsul miofilamentelor la Ca^{2+} şi descresc în plus generarea de forţă. În miocardul siderat tranzitul de Ca^{2+} este paradoxal crescut şi nu există factori metabolici celulari ca Pi şi H^+, pentru că miocardul este complet reperfuzat.

Există şi alte explicaţii biochimice şi metabolice pentru miocardul hibernant. Toate sunt legate de o reglare la nivel scăzut *(down-regulation)* a contractilităţii miocardice în prezenţa unui metabolism aerobiotic, aşa cum o demonstrează absenţa de lactat, menţinerea funcţiilor mitocondriale şi recuperarea completă a depozitelor tisulare de ATP şi creatinfosfat, după reperfuzie.

Precondiţionarea ischemică este un fenomen fiziopatologic observat în experiment, cu posibile implicaţii în patologia coronară. Astfel, o ischemie de scurtă durată (minute), urmată de reperfuzie, modifică miocardul astfel încât el supravieţuieşte la episoade mai lungi de ischemie decât miocardul virgin (fără precondiţionare). Acest mecanism de adaptare miocardică la stres acut, are o durată, de 1–2 ore, după scurta perioadă iniţială de ischemie.

Precondiţionarea ischemică trebuie deosebită de miocardul siderat: siderarea nu este nici necesară şi nici suficientă pentru a produce efecte de precondiţionare, iar dacă miocardul siderat este prezent, el persistă mult mai mult, după ce precondiţionarea dispare.

Mecanismul precondiţionării ischemice nu este complet elucidat, dar foarte probabil că este legat de reducerea nevoilor metabolice miocitare. În timpul precondiţionării scade rata utilizării ATP şi se reduce glicoza anaerobă. Efectul protectiv miocardic pare să fie mediat prin adenozină, deoarece precondiţionarea poate fi blocată cu inhibitori de receptori de adenozină.

Semnificaţia clinică a precondiţionării ischemice este imprecisă. Recondiţionarea se poate întâlni în angina instabilă, în timpul angioplastiei coronare şi în timpul chirurgiei de by pass coronar. Toate cele trei situaţii clinice realizează, într-o formă sau alta, perioade de ischemie cu reperfuzie intermitentă. După datele experimentale precondiţionarea ischemică ar reduce: a) incidenţa aritmiilor de reperfuzie; b) gradul disfuncţiei contractile indusă de un episod de ischemie reversibilă; c) mărimea infarctului miocardic. Unele date clinice arată că pacienţii cu istoric de AP precedând un IMA, au un prognostic mai bun pe termen scurt după terapia trombolitică, cu tot profilul de risc mai mare pentru boală coronară, decât pacienţii care nu au avut anterior simptome.

CAPITOLUL XV

ANGINA PECTORALĂ

Prof. dr. L. GHERASIM

Angina pectorală (AP) este definită ca o durere (disconfort) retrosternală sau în regiunile toracice adiacente și care are caractere relativ specifice: apariția în accese de scurtă durată (3–15 minute); producere (declanșare), cel mai adesea de efort sau emoție; încetare promptă la repaus sau nitroglicerină. Angina este expresia unei ischemii miocardice și reprezintă în același timp forma cea mai frecventă de cardiopatie ischemică (CI).

Descrierea AP a fost făcută magistral în 1768 de W. Heberden și la descrierea clasică, clinică, puține lucruri s-au adăugat până în prezent. În schimb, după introducerea coronarografiei și apoi a metodelor neinvazive de explorare a ischemiei, după apariția și perfecționarea metodelor de revasculizare coronară, cunoștințele noastre asupra AP s-au îmbogățit enorm.

Există mai multe tipuri clinice și fiziopatologice de AP. Forma clasică de AP – zisă de efort – este denumită și AP cronică stabilă sau pur și simplu angină pectorală. La aceasta s-au adăugat angina instabilă, angina variantă (Prinzmetal sau vasospastică), angina microvasculară; toate au în comun episoade de ischemie miocardică însoțite de dureri și eventual de disfuncție miocardică. Ischemia miocardică tranzitorie – fără dureri – poate însă produce „ischemia silențioasă", „echivalențe de angină", aritmii de gravitate variată.

Prezentul capitol se referă la AP stabilă (cronică), angina instabilă și angina variantă constituind capitole tratate separat. O parte din noțiunile de bază care privesc AP și CI în general, se găsesc mai amplu prezentate în capitolul „Cardiopatia ischemică. Probleme generale".

ETIOLOGIE

Angina pectorală are drept *etiologie principală*, la marea majoritate a pacienților, *ateroscleroza coronară. Afectarea coronară neaterosclerotică* din AP, ca și din alte forme de CI – *este rară*, și cel mai adesea ignorată în practică. În ultimii ani se insistă asupra *AP prin afectarea organică sau funcțională a microvascularizației coronare* (și coronare epicardice normale la explorarea coronarografică). *Ischemie miocardică și AP, fără afectare coronară* se poate întâlni însă în stenoza aortică (strânsă), în cardiomiopatia hipertrofică, în hipertensiunea arterială pulmonară severă sau sporadic în alte câteva boli cardiace (stenoza mitrală, insuficiența aortică, prolapsul de valvă mitrală).

Unele condiții generale, însoțite de un sindrom hiperkinetic, *pot produce sau agrava angina* ca de ex.: sindroamele anemice severe, hipertiroidia, febra, prin mecanismul fiziopatologic general al ischemiei miocardice (dezechilibru dintre aportul de oxigen la miocard și nevoile miocardice).

MORFOPATOLOGIE

Studiile coronarografice și cele necroptice, au arătat că AP produsă de un nivel relativ constant de efort se asociază cu stenoze coronare semnificative (critice) pe unul sau mai multe coronare epicardice. Termenul de „stenoză critică" se referă la o leziune care produce reducerea diametrului coronar și consecutiv a fluxului coronar inducând ischemie regională în condiții bazale.

Stabilirea *„stenozei critice"* s-a făcut pe baza datelor furnizate de ecuația Poiseuille – privind relația presiune-flux într-un tub în condiții de *steady-state* și prin studiul efectelor hemodinamice ale stenozelor coronare.

Ecuația Poiseuille $P = Q \times \frac{8\mu L}{\pi r^4}$ în care P = descreșterea de presiune; Q = fluxul; μ = vâscozitatea sângelui; L = lungimea vasului; r = raza internă a vasului, nu este direct aplicabilă la circulația coronară, dar este utilă pentru aprecierea modificărilor de diametru a vasului asupra fluxului.

În schimb, relația între fluxul coronar și gradul stenozei (fig. 1) este esențială pentru înțelegerea efectelor stenozei coronare a vaselor epicardice, asupra producerii ischemiei. În condiții de repaus, îngustarea progresivă a unei artere coronare mari nu preduce o reducere de flux coronar semnificativă, decât numai la un grad de stenoză de peste 80%. În condiții de efort, fluxul coronar maxim normal (hiperemie) crește de aproape 6 ori. Stara hiperemică se realizează prin dilatarea patului vascular distal și mecanism de autoreglare metabolică. Punctul de la care reducerea de flux începe să se producă în condiții de efort – denumit și punctul de stenoză critică – este însă de numai 50%. Rezultă astfel că o reducere de minim 50% a diametrului unui lumen de vas coronar, în comparație cu un segment adiacent de arteră „normală", corespunde unei reduceri de aproximativ 75% a ariei de secțiune a lumenului, creând astfel condiții de apariție a ischemiei miocardice. La o presiune de perfuzie standard, care se modifică relativ puțin datorită intervențiilor rapide și eficace a baroreceptorilor, fluxul coronar scade brusc la o reducere a ariei de secțiune a vasului

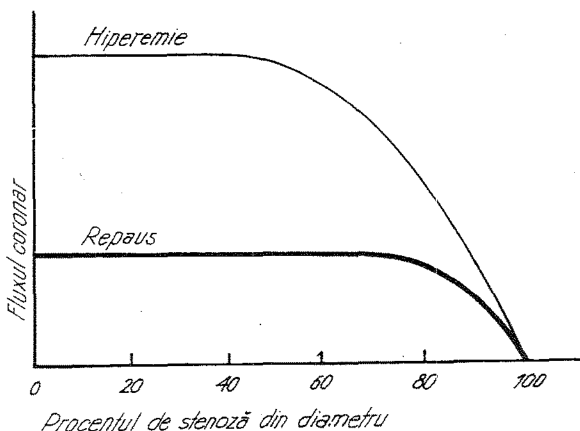


Fig. 1. – Relația dintre fluxul coronar și procentul de stenoză coronară în repaus și în condiții de stres hiperemic (după C. R. Lambert 1991).

cu 75%. Lungimea stenozelor și numărul segmentelor stenozelor dispuse în serie, pot avea o influență suplimentară asupra scăderii de flux și apariției condițiilor de ischemie miocardică.

Leziunile aterosclerase care produc stenoze critice transformă arterele coronare epicardice – din vase de conductanță, cu rezistență mică – în vase cu rezistență semnificativă la flux. Acest efect este în parte contrabalansat prin scăderea compensatoare de rezistență în vasele intramiocardice (prin vasodilatație autoreglatorie). Apare însă un punct critic în care capacitatea vasodilataloare din miocard este depășită și stenoza aterosclerasă (critică) limitează fluxul coronar, în special la efort, dar adesea și în repaus; în ariile cu stenoză fluxul miocardic este dependent astfel numai de gradientul de presiune transstenotic și eventual de gradul de circulație colaterală.

Stenozele coronare, ca leziuni caracteristice pentru ateroscleroza coronară, *se pot găsi pe unul sau mai multe artere coronare mari* (boală univasculară, bivasculară, multivasculară), pot fi de diferite tipuri (fig. 2) în raport cu lumenul vascular și pot avea stadii diferite de dezvoltare (fibroaterom, aterom) în raport cu procesul de aterogeneză. Leziunile de aterom complicate (fisura plăcii, tromboza plachetară în placă etc.) sunt neobișnuite în AP stabilă, dar se întâlnesc aproape constant în angina instabilă.

În raport cu lumenul vascular rezidual, *plăcile ateromatoase pot fi excentrice sau concentrice*. În stenozele eccentrice, placa de aterom ocupă numai o parte din circumferința vasului (este excentrică), îngustează asimetric lumenul vasului, dar peretele vascular restant (de partea opusă vasului) are o structură a mediei normală care își păstrează vasomotricitatea. În această situație la componenta fixă a stenozei se adaugă modificări dinamice active (vasomotricitate) sau pasive care pot modifica forma și aria de secțiune a lumenului. În *stenozele concentrice*, produse de fibroaterom și adesea de leziuni coronare

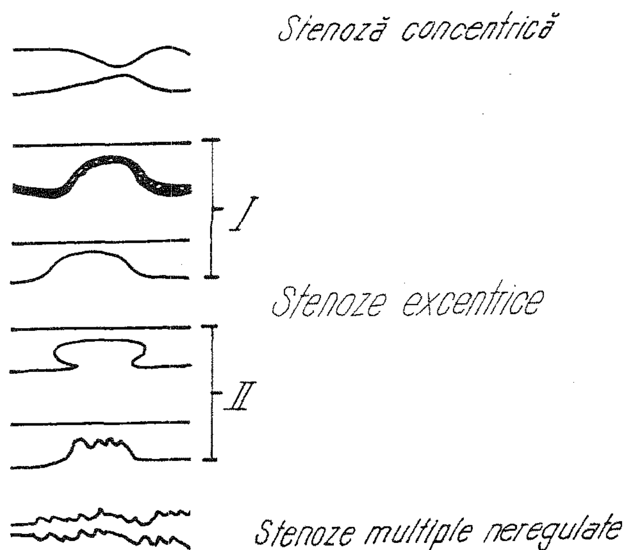


Fig. 2. – Reprezentarea schematică a diferite tipuri morfologice de stenoze coronare. În AP stabilă cronică morfologia stenozelor este mai frecvent concentrică sau excentrică tip I (după C. R. Lambert 1991).

neaterosclerotice, peretele vascular este relativ rigid și diametrul stenozei rămâne fix, excluzând orice variație în aria de secțiune a vasului și implicit variații de flux coronar. Proporția celor două tipuri de stenoze, fixe sau variabile, este extrem de diferită de la un studiu la altul, depinzând de acuratețea explorării coronarografice, dar și de diversele tipuri clinice de AP. După majoritatea studiilor, stenozele excentrice moderate și severe sunt mai frecvent întâlnite decât cele concentrice în AP stabilă cronică.

Al doilea element important al plăcilor de aterom care realizează stenozele îl reprezintă *compoziția propriu-zisă a plăcii și proporția* dintre lipide și țesutul conjunctiv. *Unele plăci sunt „moi"*, cu mai mult de 50% din volumul lor constituit din colesterol extracelular. Acestea au cel mai mare risc de a se fisura și de a produce complicații la nivelul plăcii (tromboză și sindroame coronariene acute). Plăcile bogate în lipide modifică aproape caracteristic microanatomia vasului interesat (fig. 3), placa fiind convexă spre adventice, dar lumenul vasului rămânând relativ rotund, dar cu dimensiuni reduse față de segmentul adiacent normal. Centrul lipidic al plăcii este trombogenic, dar placa, spre interiorul vasului are un acoperiș fibromuscular, acoperit de un endoteliu – cel mai adesea intact. Structura relativ „moale" a stenozelor excentrice reprezintă premiza pentru angioplastia coronară. Unele plăci stenozante au un conținut mai mare în țesut conjunctiv, și un procent foarte mic de colesterol extracelular. Astfel de *plăci predominent fibroase*, adesea mai lungi, realizează de multe ori stenoze concentrice severe, cu posibilități mici de angioplastie coronară.

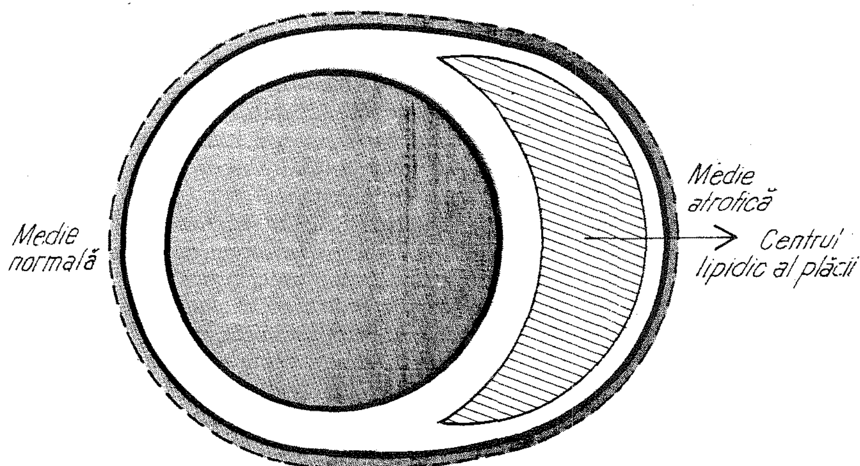


Fig. 3. – Reprezentarea schematică a microanatomiei plăcilor coronare bogate în lipide (după M. J. Davies 1994).

La nivelul coronarelor afectate din AP, se pot găsi şi *alte modificări morfologice necaracteristice* pentru angină: segmente vasculare complet obstruate, unele prin trombus organizat sau recanalizat; calcificări difuze ale plăcilor de aterom; neovase în intimă (favorizând hemoragii în plăcile de aterom); infiltrate celulare în adventice.

În AP stabilă, plăcile de aterom din coronare au endoteliu de acoperiş aparent normal, ceea ce presupune o barieră eficace faţă de adeziunea plachetelor şi activarea lor, precum şi o producţie normală de EDRF/NO. Studiile ultramicroscopice arată însă o „disfuncţie" endotelială cu producţie redusă de EDRF/NO şi vasoconstricţie paradoxală (de exemplu la acetilcholină). Injuria endotelială reduce regenerarea endotelială şi poate favoriza adeziunea de plachete, cu toate consecinţele sale (producţie de PDGF şi eventual formare de trombi plachetari). Fenomenele de la suprafaţa plăcii de aterom pot astfel influenţa vasomotricitatea regională şi fenomenul biologic de creştere a plăcii.

Studiile angiografice au confirmat unele date anatomice, după care, o proporţie de 10–15% din pacienţii cu AP stabilă au coronare epicardiace cu aspect normal sau cu leziuni aterosclerotice nesemnificative şi fără reducere de flux coronar regional. Angina cu artere coronare normale arteriografic reprezintă un subcapitol important al AP, sub aspect clinic şi fiziopatologic. La o parte din cazuri există o afectare microvasculară organică sau funcţională care explică ischemia miocardică; şi în aceste situaţii rezerva coronariană este mult redusă.

Se acceptă în mod general că AP este produsă prin ischemie miocardică, dar *termenii de „angină" și „ischemie miocardică" nu sunt sinonimi*, întrucât ischemia poate realiza multiple răspunsuri (vezi „cascada ischemică"). Așa cum s-a semnalat la capitolul general de fiziopatologia ischemiei miocardice, aceasta poate rezulta din dezechilibrul intervenit între nevoile miocardice de oxigen (apreciat prin MOV_2) și aportul de oxigen (energie); aportul de oxigen la miocard este dependent în mod principal de fluxul sanguin coronar.

În lumina acestor date esențiale, AP ca și alte forme de ischemie miocardică pot rezulta sub raport fiziopatologic din: reducerea critică a fluxului coronar; creșterea excesivă a nevoilor miocardice de oxigen; prin mecanism combinat. În AP, în modularea ischemiei miocardice, mai pot interveni rezerva coronariană și microvascularizația miocardului, precum și circulația coronariană colaterală.

Mecanismele de producere a ischemiei în AP. 1. *Mecanismul fiziopatologic predominent* care operează în AP stabilă, cronică, *este creșterea nevoilor de oxigen ale miocardului, în prezența unei stenoze coronare care impune o limită fixă fluxului coronar de rezervă* (rezervă coronariană) (fig. 4). Stabilitatea anginei și a ischemiei este determinată de gradul stenozei coronare aterosclerotice, iar caracterul tranzitoriu al acceselor ischemice și AP este determinat de nivelul creșterii nevoilor miocardice de oxigen. În general angina este mai severă și apare la nivele mai mici de efort, când stenozele coronare sunt multiple, sau severe sau afectează ramurile coronare mari epicardice. Stenozele ateromatoase impun o reducere a rezervei coronariene, cu atât mai importantă, cu cât severitatea stenozei crește. În AP de efort stenozele coronare depășesc 70% din diametrul lumenului vascular, iar o rezervă coronariană zero necesită prezența unei stenoze de cel puțin 90%. Nivelul de efort la care apare ischemia coronară poate fi fix și predictibil; acesta este cazul *AP cu prag fix*. Efortul sau stresul care induc ischemia produc o creștere limitată a MVO_2 (prin creșterea de frecvență cardiacă, contractilitate, TA) în condițiile unui flux coronar rămânând aproape nemodificat (stenoză fixă).

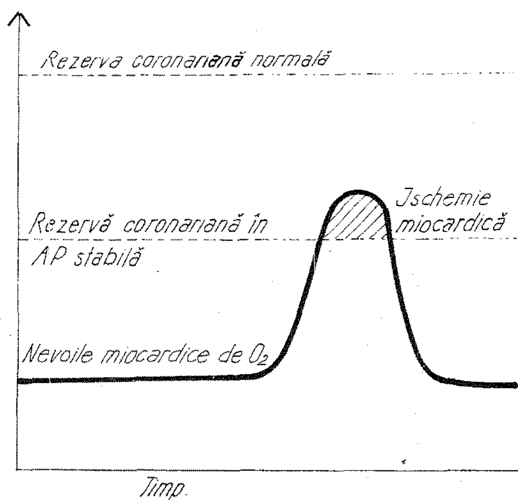
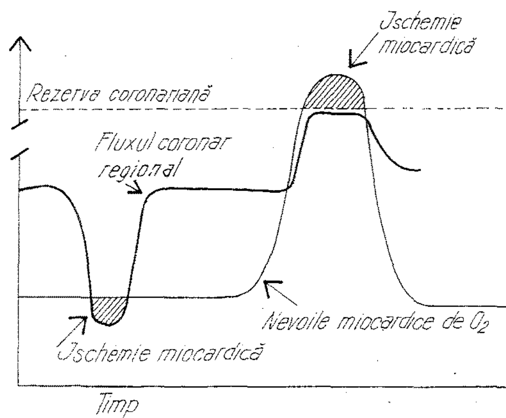


Fig. 4. – Schema care ilustrează mecanismul ischemiei miocardice în AP de efort. Când nevoile miocardice de O_2 depășesc (de ex. efort), nivelul aportului de O_2 care pot fi realizate în limitele rezervei coronariene (rezerva de flux coronar), apare ischemia miocardică (după G. J. Davies).

Fig. 5. Schemă care ilustrează mecanismele ischemiei miocardice care se produce la pacienții cu o componentă dinamică a fluxului coronar. Ischemia miocardică poate fi precipitată și de o scădere a fluxului coronar neliniar prin vasoconstricție sau alte mecanisme (G. J. Davies).



2. La o parte din accesele de AP, *ischemia rezultă* nu ca urmare a stenozei coronare fixe, cu debit coronar puțin variabil la efort sau stres, ci *printr-o scădere tranzitorie a fluxului coronar, ca o consecință a vasoconstricției coronare*. Modificările dinamice ale tonusului vasomotor coronar reprezintă un factor important în episoadele de ischemie miocardică în AP cronică stabilă (fig. 5). La astfel de pacienți, dublul produs care induce angina sau/și modificări ECG sugerând ischemia nu este semnificativ diferit de cel obținut în afara episoadelor cu dureri. Astfel de date sugerează că un factor dinamic tranzitoriu reduce fluxul coronarian pentru nivele de MVO_2 variabile. *Angina cu prag variabil și obstrucție dinamică*, prin vasoconstricție, ocupă un loc important în spectrul ischemiei miocardice. De obicei, spasmul coronar și reducerea critică de flux coronar se produc la nivelul unor leziuni de aterom eccentrice, și care reduc variabil, în medie cu 30–50%, diametrul vasului; vasoconstricția intervine la nivelul arcului de perete vascular rămas normal, în fața leziunii eccentrice și o constricție minimă produce obstrucția luminală severă, datorită influenței razei vasului la puterea a 4-a asupra debitului sanguin. Vasoconstricția coronară, produsă prin stimulare alfa adrenergică sau peptide vasoactive circulante, care are efecte minime pe arterele coronare normale, reduce sever fluxul coronar când lumenul vascular este stenozat critic sau necritic de o leziune de aterom. Angina de repaus, la frig, după mese bogate sau prin factori psihoemoționali, constituie exemple de AP mixtă, cu prag anginos variabil, produs prin reducerea de flux prin componente organice și funcționale.

3. Variațiile tonusului vasomotor al sistemului coronarian constituie un fenomen natural, cu variații circadiene; modificările de tonus sunt dependente de factori neurogeni, endoteliali, de forțele hemodinamice ale fluxului sanguin, autoreglare. În schimb, *vasoconstrucția intensă coronară (spasmul)* este un fenomen cu implicații fiziopatologice extrem de importante. *Spasmul coronar sever al unei artere epicardice poate produce o ocluzie vasculară aproape totală și tranzitorie*, cu ischemie miocardică regională masivă. Spasmul se produce mai rar pe artere coronare strict normale și mai frecvent pe artere coronare cu leziuni aterosclerotice incipiente sau puțin semnificative.

Angina pectorală produsă în aceste condiţii are caractere specifice şi este definită ca angină variantă sau angină Prinzmetal. În forma sa completă şi pură, angina variantă se întâlneşte la mai puţin de 1% din cazurile de angină.

Aspectele clinice, fiziopatologice, diagnostice şi terapeutice ale anginei Prinzmetal se găsesc prezentate într-un capitol separat.

4. *Angina pectorală produsă exclusiv prin creşterea nevoilor miocardice de oxigen, în condiţiile unui flux coronarian normal* este posibilă, dar foarte rară în practică. Ea ar trebui să se întâlnească în condiţiile patologice care cresc frecvenţa cardiacă, contractilitatea miocardică, masa miocardică sau volumul cavităţilor ventriculare. În astfel de situaţii, ca de exemplu stenoza aortică strânsă, aritmiile severe etc., creşterea de flux coronar în concordanţă cu nevoile metabolice, este limitată de rezerva coronariană şi de afectarea organică şi funcţională a microvascularizaţiei miocardice. AP întâlnită în astfel de condiţii are mecanisme fiziopatologice mixte, legate în primul rând de dezechilibrul dintre masa miocardică (şi MVO_2) şi fluxul coronarian de rezervă extrem de limitat.

5. *Rolul microvascularizaţiei în ischemia miocardică şi angină* a căpătat o semnificaţie deosebită odată cu descrierea „anginei pectorale cu artere coronare epicardice angiografic normale". Pacienţii cu această formă de angină (vezi şi subcapitolul respectiv) au adesea ischemie produsă prin teste de stres şi rezervă vasodilatatoare anormală.

Datele actuale subliniază rolul *disfuncţiei endoteliale în răspunsul anormal al microvascularizaţiei miocardice*. Astfel, vasodilataţia dependentă de endoteliu a arteriolelor de rezistenţă este scăzută (de ex. la acetilcholină), în schimb răspunsul vasodilatator nedependent de endoteliu (nitraţi, papaverină) este normal. Anomalii ale funcţiei endoteliului vascular al microcirculaţiei miocardice, împreună eventual cu modificări de microstructură vasculară, au fost semnalate în hipertrofiile ventriculare importante, în special în HVS din HTA esenţială. Astfel de date sugerează că disfuncţia tonusului vascular vasomotor dependentă de endoteliu, poate deveni clinic semnificativă în condiţiile creşterii MVO_2. În acest caz pierderea rezervei vasodilatatorii şi/sau creşterea tonusului vasoconstrictor al arteriolelor de rezistenţă pot induce ischemie miocardică şi durere toracică.

Circulaţia colaterală coronară. Reprezintă un fenomen adaptativ de prevenire sau limitare a ischemiei – care se produce într-o perioadă lungă, ca urmare a unei stenoze coronare sau unei obstrucţii coronare complete. Pe cordul normal există o circulaţie coronară preformată între ramurile coronariene distale, dar la o presiune de perfuzie normală, vasele colaterale sunt nefuncţionale.

Transformarea canalelor anastomotice rudimentare intercoronariene în vase colaterale mature se produce în timp variabil, în raport cu gradul stenozei coronare sau cu prezenţa unei obstrucţii coronare totale. În obstrucţia completă, la pacienţii cu IMA, studiile angiografice dovedesc posibilitatea dezvoltării unor vase colaterale în 2–5 săptămâni de la evenimentul trombotic acut. Rata dezvoltării de vase în stenozele coronare strânse este necunoscută, dar circulaţia colaterală se constituie probabil în câteva săptămâni şi se dezvoltă continuu. Procesul de transformare a colateralelor native, nefuncţionale, în vase colaterale mature şi funcţionale, cuprinde o secvenţă de evenimente care se produc progresiv: injurie vasculară, reacţie inflamatorie, activitate mitotică endotelială

şi a celulelor musculare netede. Odată colateralele mature formate, ele au funcţii vasoactive şi nu se comportă ca nişte conducte pasive. Vasele colaterale dezvoltate răspund prin vasoconstricţie la angiotensină II, vasopresină, serotonină, *tromboxan A_2 şi prin vasodilataţie la nitroglicerină.*

Rolul sistemului coronar colateral astfel dezvoltat este de a realiza o protecţie faţă de ischemie. Constituirea progresivă a stenozelor coronare oferă suficient timp pentru dezvoltarea unei circulaţii colaterale şi a unei protecţii antiischemice pe termen lung. Studiile patologice au arătat că aprox. 20% din ocluziile coronare cronice nu se asociază cu infarct în zona miocardică dependentă, graţie dezvoltării procesului compensator al circulaţiei colaterale. Acest fenomen este foarte bine demonstrat pe angiografiile coronare, efectuate la pacienţii cu diverse tipuri de boală ischemică.

Uneori, circulaţia colaterală nu mai poate oferi un flux coronarian – de rezervă – şi adecvat pentru prevenirea ischemiei. Un astfel de proces se produce atunci când artera coronară principală, din care pleacă perfuzia colaterală, se obstruează brusc sau vasoconstricţia vaselor colaterale este maximă (de ex. ca răspuns la stimularea prin tromboxan A_2 sau serotonină de origine plachetară). Semnificaţia acestor procese în AP şi ischemia miocardică este numai parţial demonstrată.

Stimulul pentru dezvoltarea unei circulaţii coronare colaterale efective este reprezentat de existenţa unui gradient de presiune semnificativ, determinat de prezenţa unei stenoze coronare de grad înalt. Studiile angiografice au arătat că circulaţia colaterală eficace se găseşte aproape constant, numai în prezenţa unei stenoze de peste 80% a unei artere coronare mari.

Consecinţele ischemiei miocardice segmentare produse prin mecanismele fiziopatologice anterior prezentate – şi în primul rând prin reducerea de flux coronar în prezenţa unei creşteri variabile a nevoilor miocardice de oxigen – sunt multiple: *modificări biochimice şi infrastructurale, modificări hemodinamice* (ale funcţiei diastolice şi sistolice), *modificări electrice* şi *eventual angină pectorală.* Astfel, angina apare ca un fenomen inconstant al ischemiei miocardice, condiţionările sale fiind multiple. În subcapitolul „Fiziopatologia ischemiei miocardice" sunt amplu prezentate consecinţele ischemiei miocardice.

La pacienţii cu AP, durerea tipică, atipică sau echivalenţele sale, reprezintă expresia directă a ischemiei miocardice. Tulburările de relaxare ventriculară, disfuncţia diastolică sau sistolică (regionale) pot fi prezente clinic, dar sunt aproape constant evidenţiate de metodele moderne de explorare neinvazive sau invazive. O disfuncţie ventriculară globală este uneori posibilă în AP, dacă ischemia miocardică tranzitorie survine pe un cord cu sechele întinse de IM sau există o cardiomiopatie ischemică avansată sau o altă afecţiune cardiovasculară sau sistemică care a compromis funcţia ventriculară (HTA, DZ, valvulopatii etc.). Modificările ECG din AP stabilă cronică sunt de cele mai multe ori nespecifice, dar evolutive pe termen lung. Aritmiile semnificative în AP stabilă sunt rare, impredictibile, dar uneori cu prognostic vital.

Aprecierea globală a consecinţelor ischemice miocardice din AP necesită însă o urmărire clinică riguroasă şi explorări paraclinice, unele extrem de sofisticate, altele simple – ca probele de stres, care împreună, aplicate în primul rând la grupe de pacienţi cu risc, pot da întreaga măsură a bolii coronare exprimate frecvent, dar inconstant, de o formă de angină pectorală.

TABLOU CLINIC

Durerea anginoasă, care definește în mod esențial boala, are caractere care o fac ușor de recunoscut, dacă este tipică și anamneza este riguroasă. O anamneză superficială sau efectuată rapid și unele atipii ale durerii sunt la originea majorității erorilor de diagnostic – atât în plus cât și în minus. Durerea anginoasă survine în accese, la intervale variabile de timp, dar este similară ca descriere de la un acces la altul – pentru fiecare bolnav – cu mici variații privind intensitatea; accesele sunt în bună parte stereotipe și variațiile mari ale descrierii caracterelor durerii, la același bolnav, fac AP improbabilă.

Elementele caracteristice ale durerii anginoase privesc: 1. sediu sau localizarea; 2. iradierea durerii; 3. caracterele senzației dureroase; 4. durata accesului și intensitatea sa; 5. condițiile de apariție ale acceselor; 6. frecvența acceselor; 7. simptomele asociate durerii; 8. acțiunea nitroglicerinei asupra durerii sau a altor condiții care duc la încetarea accesului.

– *Sediul durerii* anginoase este tipic retrosternal, în porțiunea medie sau inferioară; mai rar durerea este precordială sau predominent epigastrică, interscapulară sau numai într-o zonă de iradiere. Localizarea epigastrică a durerii este adesea o sursă potențială de confuzie pentru diagnostic, atât pentru bolnav, cât și pentru medic. Dacă durerea epigastrică apare în accese, provocate de efort și calmate la încetarea efortului, atunci diagnosticul este relativ ușor. Aceeași regulă se aplică pentru durerile care au un alt sediu inițial sau predominent.

– *Iradierea durerii* anginoase este relativ variată, dar totuși stereotipă; iradierile cele mai frecvente sunt în umărul stâng și pe fața internă a brațului, antebrațului și în ultimele două degete ale mâinii stângi, sau la baza gâtului. Există însă o mare variație în iradierea durerii, care poate fi: în tot toracele anterior, în ambii umeri, bibrahial, interscapular, laterocervical stâng, în mandibulă, dinți, regiunea faringeană, epigastru etc. În unele cazuri durerea poate începe într-o zonă de iradiere, pentru ca apoi să se extindă și retrosternal sau precordial; rareori durerea este resimțită numai într-o regiune de iradiere, dar originea sa ischemică este definită prin dependența de efort.

– *Senzația dureroasă anginoasă* este tipic de constricție sau presiune retrosternală sau/și precordială; o parte din bolnavi descriu durerea ca o senzație de arsură, strivire sau „disconfort" greu de definit. Percepția durerii diferă însă de la un individ la altul, precum și de capacitatea pacientului de a descrie clar caracterele durerii. Senzațiile dureroase, situate precordial, descrise variabil de la o zi la alta, sau diferit pentru fiecare medic care examinează pacientul, senzația de înțepătură sau junghi, strict localizate într-un punct, disesteziile prelungite – ore sau zile – în regiunea precordială, sunt elementele foarte puțin probabile de AP.

– *Durata și intensitatea durerii* sunt de asemenea variabile. Relativ tipic este accesul dureros de 3–5 minute, de intensitate medie; angina începe gradat, atinge un maximum, apoi senzația dureroasă se șterge sau dispare, spontan sau după încetarea efortului sau nitroglicerină. Durerea de repaus, cu durată mai mult de 10–15 minute este neobișnuită în AP stabilă și se întâlnește mai ales în angina instabilă; dacă durerea depășește 20–30 minute și este intensă, ischemia miocardică care o produce este severă și probabilitatea constituirii unui IMA este relativ mare.

– *Condițiile de apariție ale durerii anginoase* la un pacient cu angină cronică stabilă sunt, în principal, cele care cresc consumul miocardic de oxigen și mai puțin cele care scad fluxul coronar. Durerea anginoasă poate fi produsă tipic de efort, factori psihoemoționali, frig, prânzuri bogate, efort sexual, tahiaritmii, dar poate apărea și în repaus sau în somn.

Factorul cel mai comun care induce durerea anginoasă este *efortul fizic:* durerea urmează începutului efortului și încetează în câteva minute în repaus. Relația strânsă cu efortul (angina de efort) face ca AP să fie ușor de recunoscut, chiar când alte caractere ale durerii sunt atipice. Angina poate să apară în timpul efortului izotonic (dinamic) sau izometric (static). Necesitățile miocardice de oxigen sunt mai mari în efortul izometric, decât în cel izotonic, întrucât stimularea simpatică și creșterea TA, sunt mai mari în primul tip de efort. Nivelul de efort la care poate apărea angina poate fi de multe ori fix și previzibil (angină cu prag fix); când acești pacienți sunt explorați printr-un test de efort ECG, dublu produs (frecvența cardiacă X TA) care produce angina și/sau semnele ECG de ischemie, are valoare aproape constantă.

Un fenomen interesant legat de angina de efort este ceea ce s-a denumit „*second wind*"; pacientul are angină produsă de efort și aceasta încetează după o scurtă perioadă de repaus, pentru ca ulterior mersul, chiar rapid, pentru o lungă perioadă de timp, să nu mai producă angină. Un fenomen similar îl reprezintă angina dimineața, la plecarea din casă, pentru ca ulterior, în cursul zilei, cu activitate încărcată, să nu se mai producă angină.

Expunerea la frig poate produce angină de repaus sau la efort mic, la peste 50% din pacienții cu boală coronară. Mecanismul producerii ischemiei miocardice include creșterea nevoilor miocardice de oxigen – prin creșterea nivelului TA și a frecvenței cardiace ca răspuns la frig – sau/și vasoconstricția coronară reflexă. AP cronică stabilă, este astfel mai severă în lunile de iarnă, în special la pacienții cu o funcție ventriculară stângă afectată.

Factorii psihoemoționali se regăsesc la originea multor accese anginoase, chiar dacă angina este tipică de efort. Anxietatea, frica, emoțiile intense pozitive sau negative produc ischemie miocardică tranzitorie – la persoanele cu leziuni coronare – prin creșterea nevoilor miocardice de oxigen induse de stimularea simpatică, creșterea frecvenței cardiace și a TA, și posibil prin vasoconstricție coronară. În comparație cu angina produsă de efort, care de obicei încetează prompt în repaus, angina indusă de factori emoționali tinde să persiste mai mult și să fie capricioasă, ca frecvență a acceselor.

Accesele anginoase pot apărea însă *în repaus*, aparent nemotivat; ele pot fi tipice ca durată, sau mai prelungite. Angina de repaus are frecvent semnificația unei afectări coronariene relativ severe (boală bi- sau trivasculară).

Angina nocturnă poate avea cel puțin două mecanisme. Clasic cunoscută este angina de decubit (Vaquez), în care angina apare în timpul somnului, însoțită de dispnee de decubit – ambele tulburări dispărând după ce pacientul ia poziția în șezut și primește nitroglicerină. Acest tip de angină nocturnă se asociază cu disfuncție ventriculară stângă, și necesită în primul rând tratament cu diuretice sau/și vasodilatatoare sau digitală.

Un alt tip de angină nocturnă se produce în ultima fază a somnului și se asociază cu mișcări rapide ale ochilor (REM) și vise. Această fază a somnului se caracterizează prin fluctuații pronunțate ale frecvenței cardiace și ale TA, mediate prin mecanisme autonome – și deci prin creșterea nevoilor miocardice

de oxigen. Cele două tipuri de angină nocturnă trebuie separate, având în vedere semnificația, prognosticul și terapia, complet diferite.

În legătură cu condițiile de apariție a anginei, unii autori separă angina datorită creșterii necesităților de oxigen (de obicei de efort), de angina produsă de scăderea tranzitorie a aportului de oxigen (de multe ori de repaus). În prima formă efortul, emoțiile, mesele bogate, tahicardia, febra, hipoglicemia sunt condiții care cresc nevoile miocardice de oxigen și acestea nu pot fi acoperite din cauza unei stenoze coronare relativ fixe, care nu permite creșterea de flux – precipitând astfel apariția ischemiei.

În angina datorită scăderii tranzitorii a aportului de oxigen, modificarea fiziopatologică principală pare a fi vasoconstricția coronară, mediată prin factori neurogeni sau umorali. Obstrucția dinamică și scăderea de flux poate interveni pe artere coronare cu ateroscleroză semnificativă, sau pe vase relativ indemne. Acest tip de ischemie miocardică este mai frecventă în repaus și este adesea precipitată de factori psihoemoționali.

În angina cu prag fix nivelul activității fizice care este necesar pentru apariția durerii este relativ constant; factorii dinamici ai obstrucției sunt minimi sau absenți, obstrucția fixă limitând creșterea de flux sanguin în raport cu nevoile (efortul). Pacienții cu *angină cu prag variabil* au obstrucție coronară fixă, de obicei „necritică", dar au obstrucție dinamică (vasoconstricție) extrem de variabilă, astfel încât apariția anginei este imprevizibilă și capricioasă, pentru același nivel de creștere a necesităților miocardice de oxigen. Angina cu prag variabil se produce de obicei în repaus sau nocturn, și este adesea precipitată de frig, emoții, mese bogate; ea poate fi și de efort, dar nivelul activității fizice la care apare durerea este impredictibil.

– *Frecvența acceselor anginoase* poate ține de prezența condițiilor care declanșează durerea. Unii pacienți au accese rare (de ex. o dată pe săptămână), la alții frecvența acceselor este mare (simptome zilnice). Creșterea frecvenței acceselor anginoase (însoțită eventual de creșterea intensității lor) are semnificația unei ischemii mai severe (angină instabilă). Rareori, frecvența anginei poate descrește spontan, posibil prin dezvoltarea unei circulații colaterale sau constituirea unui infarct miocardic (indolor).

A fost semnalată o variație circadiană în apariția acceselor anginoase, cu apariția lor maximă între orele de trezire și orele 9–10 dimineața, variație corelată, ca și pentru IMA și moartea subită, cu variațiile tonusului autonom.

– *Durerea* poate fi singura manifestare clinică a AP, dar la o parte din pacienți, mai ales dacă ischemia este mai severă, *se poate însoți de simptome asociate*, tranzitorii: dispnee, transpirații, greață, slăbiciune, sincopă.

Dispneea însoțind durerea anginoasă este expresia unei disfuncții ventriculare tranzitorii, sistolice sau diastolice, de cauză ischemică acută. Asociația este mai frecventă în IMA sau angina instabilă, dar poate fi prezentă și în accesele dureroase ale anginei stabile. Transpirații trecătoare sau/și paloare pot însoți accesul anginos, prin stimulare simpatică. Uneori o senzație de oboseală deosebită însoțește sau urmează accesului anginos, fără o explicație prea clară.

– *Încetarea accesului anginos* poate surveni spontan, după încetarea efortului sau după administrarea perlingual de nitroglicerină. La pacienții cu simptome atipice, în locul rezoluției prompte poate persista o senzație de vag disconfort precordial sau toracic.

De regulă accesul anginos încetează prompt în câteva minute (1–3 minute) după nitroglicerină (tablete sublingual sau spray); uneori sunt necesare 2–3 tablete pentru stoparea durerii.

Răspunsul prompt la administrarea de nitraţi, reprezintă un test diagnostic. Dacă durerile încetează la 20–30 minute după folosirea nitraţilor, durerea nu este foarte probabil de origine ischemică – sau ischemia miocardică este mult mai severă decât în accesul tipic al AP stabile cronice.

Echivalenţe ale anginei pectorale. Pacienţii cu angină stabilă au adesea, dacă sunt urmăriţi prin monitorizare Holter, episoade de ischemie silenţioasă. În plus, pot avea episoade indolore de ischemie miocardică care produc simptome de disfuncţie ventriculară diastolică sau sistolică care nu sunt total asimptomatice. Astfel de „echivalenţe de angină" se asociază cu efortul şi încetează rapid în repaus sau nitroglicerină, ca şi accesele anginoase. Cele mai frecvente echivalenţe semnalate sunt: a) dispneea de efort, care este foarte probabil produsă de disfuncţia diastolică ischemică, prin alterarea relaxării şi complianţei; b) fatigabilitatea la efort, sau imediat după încetarea acestuia, corelată mai mult cu disfuncţia ventriculară sistolică produsă de ischemia acută.

Diagnosticul echivalenţelor de angină, în afara altor elemente mai specifice, se face, de obicei, retroactiv, după un accident coronarian acut.

Examenul fizic. *Examenul fizic general* poate fi strict normal sau poate furniza câteva elemente suplimentare, extrem de utile, mai ales în cazul unor dureri toracice mai puţin tipice. Prezenţa arcului cornean şi a xantelasmei, mai ales, la persoane sub 50 de ani, sunt indicii de anomalii ale lipoproteinelor plasmatice. Rareori se pot întâlni xantoame care indică posibilitatea unei hipercolesterolemii familiale.

Adesea, pacienţii anginoşi au manifestări clinice sau semne ale unei ateroscleroze extinse: claudicaţie intermitentă în istoric, sufluri pe arterele femurale sau iliace, absenţa pulsaţiilor arteriale în diverse regiuni ale membrelor inferioare; sufluri carotidiene sau istoric de accidente cerebrovasculare; asimetrie semnificativă a TA la membrele superioare.

În timpul accesului anginos pacienţii pot fi imobilizaţi de durere, devin palizi, au transpiraţii şi un grad de anxietate, care dispar la încetarea durerii.

Examenul cardiac. Examenul clinic cardiac al unui pacient cu angină, poate fi strict normal, mai ales dacă examinarea se face în afara accesului dureros. El poate fi însă relativ concludent, pentru afecţiuni cardiovasculare variate care pot fi la originea durerii anginoase ca: valvulopatii aortice, cardiomiopatie hipertrofică, hipertensiune pulmonară primitivă sau, mai rar, HTA cu cardiopatie hipertensivă, stenoză mitrală.

Examenul fizic poate indica elemente care sugerează o ischemie miocardică cronică, însoţită sau nu de disfuncţie miocardică: un grad de cardiomegalie stângă, impuls apical susţinut, zgomotul 2 dedublat paradoxal, zgomotul 3 sau 4 prezent, suflu sistolic apical prin fibroză papilară şi ischemie subendocardică, eventual prezenţa unei aritmii vechi. Semnele şi simptomele unei HTA cronice (esenţiale sau secundare) pot fi de asemenea prezente.

Extrem de importantă este *examinarea cardiovasculară în timpul accesului dureros*. De regulă frecvenţa cardiacă este crescută (faţă de ritmul de bază) şi adesea precede accesul anginos. Ritmul cardiac rămâne regulat, tahicardic sau pot apărea aritmii în timpul durerii (extrasistole ventriculare de diverse

tipuri, TV nesusținute) sau mai rar bradicardii, prin incompetență cronotropă. Zgomotul 1 poate avea o intensitate scăzută, iar zgomotul 2 poate fi perceput dedublat – tranzitor – reflectând asinergia VS și disfuncția ventriculară. Se pot ausculta de asemenea: zgomotul 4 – frecvent în boala coronară – care reflectă descreșterea complianței VS și creșterea presiunii telediastolice ventriculare; galop protodiastolic, semn al disfuncției ventriculare stângi; suflu sistolic apical, predominent mezo- sau telesistolic, secundar unei disfuncții de mușchi papilari, de origine ischemică sau unei dilatații de inel mitral în cazul unei cardiomegalii stângi. La peste 30% din bolnavi, în timpul accesului anginos, valorile TA sistolice și diastolice cresc, adesea foarte mult – uneori chiar la persoane cunoscute ca normotensive – expresie a stimulării simpatice; creșterea TA, ca și tahicardia preced adesea accesul anginos, și explică creșterea disproporționată față de fluxul coronarian, a nevoilor miocardice de oxigen. Rareori TA scade în acces, sugerând o disfuncție inotropă ischemică, semn de prognostic rezervat. Elementele obiective cardiovasculare care apar în timpul accesului anginos, și dispar în câteva minute – sau maximum 20–30 minute – odată cu durerea, sunt elemente extrem de utile pentru confirmarea diagnosticului; ele sunt expresia ischemiei miocardice tranzitorii și eventual al disfuncției ventriculare care o însoțește.

Forme clinice de angină pectorală. Există o multitudine de forme clinice de angină, în raport cu circumstanțele de apariție, frecvență, evoluție (pe termen scurt sau mediu) sau alte criterii; semnificația formelor clinice este diferită, în raport cu severitatea ischemiei miocardice a căror expresie este:

– *angina pectorală cronică stabilă* se caracterizează prin episoade tranzitorii de dureri, în special de efort sau în alte condiții care cresc consumul miocardic de oxigen (emoții, frig, prânzuri bogate etc.); accesele anginoase au istoric vechi și sunt relativ stereotipe;

– *angina „de novo"* este o angină de efort sau repaus, cu debut sub o lună, dar cel mai frecvent sub 2 săptămâni; ea precede adesea un IMA;

– *angina agravată* este forma de angină pectorală care și-a modificat în ultimele zile sau săptămâni caracterele sale; accesele dureroase sunt mai frecvente sau/și mai intense, apar și în repaus, răspund mai greu la nitrați;

– *angina nocturnă* apare predominent sau exclusiv noaptea; semnificația sa a fost prezentată anterior;

– *angina de repaus* este, așa cum arată și numele, tipul de angină la care durerile apar în repaus, în afara unor condiții care cresc consumul miocardic de oxigen; accesele dureroase sunt mai prelungite, eventual mai intense și răspunsul la nitroglicerină mai puțin net. Angina de repaus poate urma unei perioade lungi de angină cronică stabilă, sau este o angină cu debut recent. Angina de repaus are adesea semnificația unei ateroscleroze coronare extensive, cu boală trivasculară;

– *angina precoce postinfarct* este angina cu apariție în primele 14 zile de la debutul IMA; semnificația sa este relativ severă, întrucât poate fi expresia unei ischemii la distanță, prin compromiterea circulației colaterale sau a unei vasomotricități excesive în zona plăcii de aterom inițial fisurate. Ea trebuie deosebită de *angina tardivă sau reziduală post IM*, care apare la câteva săptămâni sau luni după un IMA și ale cărei caractere o apropie de angina cronică stabilă. Angina postinfarct este mai frecventă după IMA–non Q;

– *angina Prinzmetal* sau *angina variantă* este o formă de AP, de obicei de repaus, mai intensă şi mai prelungită şi care se însoţeşte de supradenivelarea segmentului ST, modificarea electrică dispărând odată cu încetarea accesului dureros. Ea semnifică o ischemie transmurală importantă, produsă prin spasmul unei coronare epicardice;

– *angina „intratabilă"*, termen rar utilizat, se referă la o angină pectorală cronică, cu accese dureroase frecvente, nelegate de condiţii speciale de provocare, şi care răspund greu sau deloc la medicaţia antiischemică combinată. O parte din aceşti pacienţi au o boală multivasculară severă, care nu răspunde la tratamentul farmacologic antiischemic şi necesită explorare coronarografică şi o metodă de revascularizare;

– *angina atipică* este un termen imprecis, care defineşte posibile dureri anginoase, ale căror caractere principale sunt diferite de angina tipică, mai ales în ceea ce priveşte localizarea, caracterul senzaţiei dureroase, circumstanţele de apariţie şi răspunsul la nitraţi;

– *angina instabilă* (vezi capitolul „Angina instabilă") reuneşte mai multe forme clinice de angină (angina de novo, angina agravată, angina de repaus, angina precoce postinfarct), care au în comun o ischemie miocardică severă, urmare a unei plăci de aterom fisurate şi incomplet trombozate, şi care poate evolua în scurt timp (zile, sau mai rar 1–3 săptămâni), către IMA.

Clasificarea funcţională a anginei pectorale. Se foloseşte în practică şi cu scop didactic, o clasificare canadiană, care gradează angina după severitatea sa (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea canadiană a anginei pectorale

Clasa I	Activitatea tipică obişnuită nu produce angină; aceasta poate apărea la efort intens, rapid şi prelungit.
Clasa II	Angina apare la urcatul scărilor rapid sau la mers rapid. Există o uşoară limitare a activităţii obişnuite.
Clasa III	Angina apare la efortul de mers obişnuit, sau la urcatul scărilor în condiţii normale. Există o limitare marcată a activităţii fizice comune.
Clasa IV	Angina poate fi prezentă şi în repaus; nu se poate efectua vreo activitate fizică, fără ca aceasta să nu producă angină.

Pentru o mai precisă încadrare în cele 4 clase da angină, unii autori folosesc toleranţa la efort, exprimată în METs; pentru clasa I toleranţa este de 7–8 METs (sau mai mulţi), pentru clasa II 5–6 METs, pentru clasa III 3–4 METs, iar pentru clasa IV 1–2 METs.

Marea diversitate a aspectelor clinice ale AP face ca orice clasificare să aibă o valoare limitată, pentru că trecerea unui pacient anginos dintr-o clasă în alta este foarte frecventă.

EXPLORĂRI

Explorarea paraclinică în AP are drept obiective: 1. confirmarea sau infirmarea existenţei ischemiei miocardice; 2. stabilirea mecanismelor determinând accesele ischemice; 3. aprecierea severităţii bolii şi eventual a efectului tratamentului medical sau chirurgical asupra evoluţiei acesteia. Pe scurt, explorarea urmăreşte obiectivarea ischemiei şi relaţiile sale cu simptomele pacientului şi obiectivarea bolii coronare. Se folosesc *metode neinvazive* – electrocardiografia de repaus şi eventual de efort, ecografia şi explorări radioizotopice – şi *metode invazive* – cateterismul cardiac cu ventriculografie şi coronarografia; ultimele sunt utilizate atunci când primele nu sunt concludente pentru diagnostic sau pentru stabilirea unor indicaţii de revascularizare miocardică.

METODE NEINVAZIVE

Examenul electrocardiografic. Aproximativ 1/3 din pacienţii cu AP cronică stabilă au, *în afara acceselor*, un traseu ECG normal. Monitorizarea ECG ambulatorie (Holter) poate evidenţia însă, modificări semnificative ale segmentului ST – traducând episoade ischemice silenţioase.

La 2/3 din bolnavi, *ECG de repaus* este anormală. Modificările cele mai sugestive sunt tulburările de repolarizare realizând fie aspect de leziune subendocardică, fie aspect de ischemie subepicardică:

– subdenivelarea segmentului ST, orizontală sau uşor descendentă, urmată de unde T negative sau bifazice, înregistrată anterolateral, realizează aspectul de leziune subendocardică; alungirea discretă a intervalului QT constituie un semn suplimentar de ischemie miocardică;

– unde T negative, simetrice şi ascuţite, cu topografie variată (anterolaterală, anterior întinsă, mai rar anteroseptal), traduc o ischemie subepicardică. O undă T_3 negativă izolată este fără valoare şi se întâlneşte la persoane normale, dar unda T_2 şi T_3 negativă este suspectă.

Modificările semnalate au valoare diagnostică, într-un context clinic evocator de angină sau dacă au apărut recent, faţă de o ECG anterioară. Prezenţa unor unde Q patologice – mai ales în D_I, a VL sau în precordialele stângi – sau pierderi de potenţial R localizate, indicative de IM, sugerează existenţa unei CI şi cresc probabilitatea ca durerea să fie AP.

Alte modificări ECG care pot fi găsite la pacienţii cu AP sunt nespecifice pentru cardiopatia ischemică şi includ: BRS, BRD, hemiblocul stâng anterior sau posterior, fibrilaţia sau flutterul atrial, extrasistolele atriale sau ventriculare, aspectul de HVS. Originea lor eventual ischemică, trebuie obiectivată prin alte metode de explorare.

Un diagnostic ferm de ischemie miocardică poate fi făcut *dacă se poate înregistra ECG în timpul accesului dureros* sau imediat după (câteva minute); accesul de AP se însoţeşte practic – aproape totdeauna, de modificări ECG. Aspectul cel mai semnificativ este de leziune subendocardică (vezi mai sus), cu dispariţia modificărilor ECG la 5–10 minute după accesul dureros. La aproximativ 5% din pacienţi, angina spontană se însoţeşte de supradenivelare importantă a segmentului ST (> 2 mm) care înglobează şi unda T, eventual creşterea amplitudinii undei R în derivaţiile respective – modificări care dispar rapid la încetarea durerii (angină Prinzmetal).

Electrocardiograma de efort. Testele de efort şi în special ECG de efort sunt folosite pentru obiectivarea ischemiei miocardice, şi indirect pentru aprecierea severităţii bolii coronariene şi a prognosticului său. În special ECG de efort a devenit un examen aproape obligator pentru orice coronarian, reprezentând în principal o extensie a examenului clinic.

Principiile ECG de efort se bazează pe identificarea condiţiilor în care necesarul de O_2 a miocardului (MVO_2) la efort nu mai pot fi acoperite de creşterea de flux coronar, limitată de prezenţa unor stenoze coronare semnificative sau de scăderea rezervei coronare. În aceste condiţii apar modificări ECG sugerând ischemia miocardică, însoţite sau nu de dureri. În timpul efortului pot apărea însă alte modificări electrocardiografice sau hemodinamice, care nu sunt strict corelate cu ischemia miocardică.

În AP şi în alte forme de cardiopatie ischemică între necesarul miocardic de O_2 şi aportul miocardic de O_2 apare un dezechilibru, realizat prin creşterea primului factor sau descreşterea celui de la doilea sau printr-un mecanism mixt. În proba de efort ECG se urmăreşte creşterea MVO_2 şi consecinţele sale electrice şi clinice; creşterea frecvenţei cardiace din timpul efortului fizic izotonic reflectă destul de fidel necesarul de O_2 al miocardului. Dublu produc (frecvenţa cardiacă x TA) reflectă de asemenea destul de corect necesarul miocardic de O_2.

Protocoalele de efort folosesc fie bicicleta ergometrică, fie covorul rulant, pentru realizarea unui efort gradat. Testul se efectuează cu pacientul în condiţii bazale: este indicat ca probantul să nu fie sub influenţa unor medicamente sau substanţe (alcool, cafea, tutun) cu efect cardiovascular, cu excepţia situaţiilor în care se urmăreşte determinarea capacităţii de efort. Protocoalele de studiu cele mai răspândite sunt: Bruce sau Bruce modificat, Naughton; Weber; Cornell.

Efortul fizic la care este supus probantul este în general progresiv, în etape de 2–3 minute, cu eventuale pauze şi adaptat situaţiei (vârstnici, convalescenţi după IMA, supraponderali etc.). La cicloergometru cuantificarea efortului se face în Watts; se începe de obicei cu 25 Watt şi se creşte progresiv cu circa 25 Watti pe etapă, până la efortul dorit (test maximal sau submaximal). În cazul covorului rulant cuantificarea efortului se face, de regulă, în echivalente metabolice (MET). Un MET reprezintă consumul de oxigen (VO_2) al unui adult de 40 ani, cântărind 70 kg, în condiţii bazale şi este egal cu 3,5 ml O_2/min/kcorp. Se începe de obicei cu 1,7 mile/oră şi pantă 0; viteza de derulare şi panta covorului se cresc progresiv, în general crescând efortul cu 1 MET pe etapă, până la efortul dorit.

În timpul probei de efort se monitorizează continuu electrocardiograma folosind diverse variante de înregistrare a traseelor. Cel mai folosit sistem de derivaţii este cu electrodul negativ sau de referinţă plasat la nivelul manubriului (CMS), iar cel pozitiv sau activ la V_5 sau în jur, pentru obţinerea celui mai amplu R. Cu acest sistem de derivaţii s-ar detecta 89% din anomaliile ECG înregistrate într-un sistem de 12 derivaţii. Folosirea derivaţiilor inferioare (DII, DIII sau aVF) creşte puterea diagnostică a testului. Sistemele moderne folosesc covorul rulant şi procesarea computerizată a semnalelor electrice, precum şi analiza computerizată a tuturor modificărilor (seg. ST, morfologia QRS, frecvenţa cardiacă, TA etc.) înregistrate în fiecare etapă a testului. Urmărirea probei de

efort se face de un medic cu experiență, având la dispoziție toate facilitățile adecvate (defibrilator, dispozitive de reanimare, oxigen, medicație de urgență, ca nitroglicerină, antiaritmice injectabile, amine simpatomimetice etc.).

În timpul efectuării probei de efort și în următoarele 10 minute se urmăresc, în afara modificărilor electrocardiografice, eventuala apariție a durerii toracice, frecvența cardiacă maximală sau submaximală, modificările TA.

Testul maximal este mai puțin folosit, în schimb *cel submaximal* este mai ușor de realizat și furnizează informații aproape similare cu primul. Limitele frecvenței cardiace maxime nu sunt aceleași pentru diverși investigatori și există mai multe formule de calcul; valorile cele mai ridicate le dă formula 198 – (0,41 × vârsta în ani) pentru persoanele antrenate și respectiv 205 – (0,41 × vârsta în ani) pentru cele neantrenate. Frecvența cardiacă submaximală reprezintă 85–90% din cea maximă, pentru vârsta și sexul pacientului. Imposibilitatea atingerii unei frecvențe submaximale sau maximale se datorează, de obicei, oboselii musculare, incompetenței cronotrope (disfuncție de nod sinusal), unui bloc cardiac sau medicației (de ex. betablocante, blocante ale canalelor de calciu, amiodaron). De asemenea în timpul probei de efort se urmăresc variațiile TA: TA sistolică crește, dar nu mai mult de 1/3 din cea de repaus, în timp ce TA diastolică nu crește sau scade puțin (vasodilatația mușchilor în activitate).

Testul se termină dacă apare o subdenivelare peste 2 mm (chiar la frecvențe cardiace mai mici decât cea estimată), dacă apare angină sau scăderea TA sistolice sau disritmii semnificative, sau dacă se realizează obiectivele de frecvență ale testului maximal sau submaximal. Situațiile care impun întreruperea probei ECG de efort sunt prevăzute în tabelul II.

Modificările produse de proba de efort sunt variate: unele sunt fiziologice, altele sunt considerate specifice pentru insuficiența coronariană.

a) *Modificările electrocardiografice fiziologice* sunt prezentate în tabelul III. Pentru determinarea liniei izoelectrice se folosește joncțiunea segmentului P–R cu complexul QRS (Q, QS sau R) și cu segmentul T–P care poate dispărea. Repolarizarea atrială (Tp) poate contribui la denivelarea punctului J și a primei porțiuni a segmentului ST. Apariția de extrasistole ventriculare, mai ales în timpul scăderii frecvenței cardiace, nu reprezintă un fenomen anormal. La persoanele cu aspect ECG de repolarizare precoce, supradenivelarea ST dispare la proba de efort și relativ frecvent, undele T se aplatizează sau devin negative.

Revenirea la normal a morfologiei ECG se produce, de regulă, în 2–3 minute.

b) *Modificările ECG considerate specifice* pentru boala coronară privesc numai segmentul ST; modificările undei T, foarte labilă, precum și a celorlalți parametri ECG, au o specificitate mai mică. Sunt considerate ca modificări ECG specifice:

– apariția unei subdenivelări ST ⩾ 1 mm (sau accentuarea uneia preexistente cu ⩾ 1 mm), orizontală sau descendentă, cu durată 0,06–0,08 s sau mai mult, în 3 complexe succesive, cu linia izoelectrică stabilă;

– apariția unei supradenivelări ST ⩾ 1 mm (exceptând aVR) în 3 complexe succesive cu linie izoelectrică stabilă și durând 0,06–0,08 s sau mai mult.

TABELUL II

Situațiile care impun întreruperea probei ECG de efort

- Durere anginoasă tipică sau atipică progresivă (nitroglicerină sublingual)
- Modificări ST semnificative, caracteristice
  Subdenivelări ST ⩾ 2 mm
  Supradenivelări ST ⩾ 1 mm
- Aritmii cardiace semnificative: extrasistole ventriculare polifocale, extrasistole ventriculare monofocale frecvente > 25% (pentru unii ⩾ 10/min), tahicardii paroxistice ventriculare sau supraventriculare, fibrilație sau flutter atriale
- Blocuri a-v apărute în cursul efortului sau blocuri intraventriculare apărute în, sau accentuate de efort
- Hipotensiune arterială relativă sau absolută
- Semne și simptome de insuficiență ventriculară stângă sau insuficiență circulatorie periferică
- Hipertensiune arterială semnificativă (⩾ 250 mmHg sistolic)
- Atingerea frecvenței cardiace dorite
- Dispnee sau epuizare
- La cererea expresă a pacientului

TABELUL III

Modificări ECG fiziologice în timpul efortului izotonic

Componenta ECG	*Modificările suferite*
ÂP	verticalizare; PII, III, aVF cresc în amplitudine
T_P (segmentul PR)	mai exprimată; contribuie la subdenivelarea punctului J și primei porțiuni a segm. ST
PR	scurtare
Frecvența P (QRS)	creștere (tahicardie sinusală)
ÂQRS	verticalizare; R diminuă V_5–V_6 (I, aVL)
QRS	scurtare cu 2–3 milisecunde
J	Subdenivelare, în general < 2 mm
ST	ascendent, concav în sus ⩽ 0,08 s
T	Micșorare (hiperventilație, simpaticotonie) în 1/3 din cazuri crește; tendință la fuzionare cu P (T–P dispare)
Qx–QT	< 0,5
$\frac{\text{QT actual}}{0{,}39\sqrt{R-R}\ \text{(s)}}$ (raportul QT)	< 1,08
U	în general ca T; fuzionează cu T și de regulă nu se poate determina sau măsura
Linia izoelectrică	joncțiunea Tp (PR) cu R(Q) și nu T–P
Curba (subdenivelare) ST/frecvența cardiacă maximă*	⩽ 2,3 mV/bătăi minut
Indexul (subdenivelare) ST/frecvența cardiacă*	⩽ 1,5

* Analiza computerizată

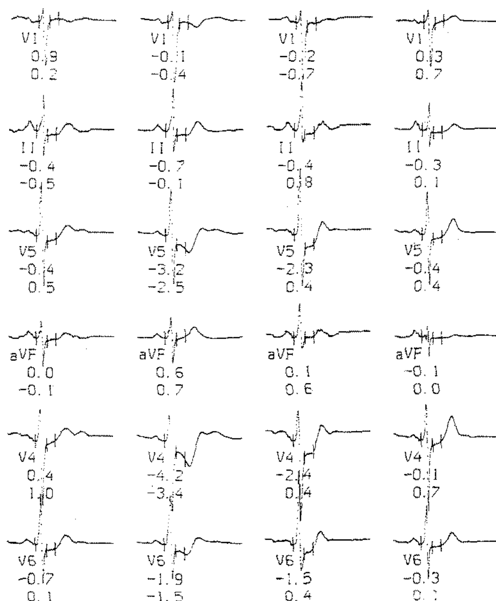


Fig. 6. – Test de efort pozitiv electrocardiografic (efort submaximal) în AP stabilă. Confirmare coronarografică cu stenoza descendenței anterioare stângi (> 70%) și coronarei drepte (50%).

Linia izoelectrică este considerată punctul de joncțiune a segmentului P–R cu complexul QRS. La frecvențe ridicate (> 130 min), măsurarea subdenivelării ST se face la 0,06 s, întrucât la 0,08 s se înscrie de regulă panta ascendentă a undei T.

Subdenivelarea ST descrisă, modificarea ECG patologică cel mai frecvent întâlnită, corespunde unei leziuni electrice subendocardiace și reprezintă expresia electrică a unei ischemii la acest nivel (straturile subendocardice sunt mai slab irigate și primele afectate de procesul ischemic). Ea poate fi prezentă numai în una sau două derivații sau poate fi întinsă, dar nu permite concluzii sigure asupra localizării bolii coronariene (arterelor afectate) (fig. 6).

Supradenivelarea ST corespunde unei leziuni electrice transmurale și deci unei ischemii mai extinse (subendocard – subepicard); ea se întâlnește rar în angina pectorală cronică stabilă, fiind caracteristică anginei vasospastice (variante). Localizarea modificărilor ECG este relativ specifică pentru teritoriul irigat de artera respectivă.

Alte modificări ecg apărute la proba de efort, deși se întâlnesc mai ales la coronarieni, *nu au suficientă specificitate* dar pot fi etichetate ca „suspecte de ischemie". Ele includ: inversiuni ale undei T, sau normalizarea unor unde T inversate; inversiuni de unde U; alungirea QRS (fără aspect de bloc localizat); apariția de extrasistole ventriculare sau în salve; fibrilație atrială; tahicardie

ventriculară susținută sau alte aritmii potențial maligne; blocuri atrioventriculare sau intraventriculare; creșterea undei R în V_5–V_6 (efect Brody).

Analiza computerizată a datelor a ușurat măsurarea diverșilor parametrii și a permis calcularea altora, cu oarecare valoare diagnostică (tabelul III).

Modificările patologice descrise sunt prezente de obicei numai în timpul efortului sau câteva minute după încetarea acestuia; ele pot însă apărea numai la câteva minute de la terminarea probei. Apariția lor la frecvențe cardiace mici (efort mic), amploarea denivelărilor și persistența lor peste 5 minute după încetarea testului, presupune existența unei rezerve coronariene mici, unei ischemii severe, respectiv unei afectări plurivasculare.

Interpretarea rezultatelor. Modificările ECG de efort sunt caracteristice dar nu patognomonice și ele pot fi induse de alte cauze decât ischemia miocardică. Valoarea lor diagnostică, conform teoremei lui Bayes, este în funcție de prevalența CI la populația studiată: valoarea diagnostică este mare acolo unde CI este frecventă (vârstnici, dislipidemici, bolnavi anginoși sau cu antecedente de IM, etc.) și mică acolo unde prevalența este mică (tineri, persoane asimptomatice).

Criteriile prezentate anterior au specificitate și sensibilitate mai mult decât satisfăcătoare. Dacă se utilizează criterii mai restrictive (de ex. o subdenivelare ST $\geqslant$ 2 mm) – solicitate de unii cardiologi – atunci specificitatea crește dar sensibilitatea scade, astfel încât o parte mai mare din pacienții cu CI au o probă normală (fals negativă); dacă sunt utilizate criterii mai laxe (de ex. subdenivelare ST $\geqslant$ 0,5 mm), sensibilitatea probei crește dar specificitatea scade (fals pozitiv). În tabelul IV sunt prezentate unele noțiuni utile pentru interpretarea probei ECG de efort în AP cronică stabilă și în CI cronică.

TABELUL IV

Noțiuni utile în interpretarea probei ECG de efort în cardiopatia ischemică

Noțiunea	*Semnificația*
Real-Pozitiv (RP)	Proba patologică la bolnav cu CIC (cardiopatie ischemică cronică)
Fals-Pozitiv (FP)	Probă patologică la persoană fără CIC
Real-Negativ (RN)	Probă normală la persoană fără CIC
Fals-Negativ (FN)	Probă normală la bolnav cu CIC
Sensibilitate	Procentul bolnavilor cu CIC care au o probă patologică = RP/(RP+FN)
Specificitate	Procentul persoanelor fără CIC care au o probă normală = RN/(RN+FP)
Valoarea predictivă a unei probe patologice	Procentul persoanelor cu o probă patologică care au CIC=RP/(RP+FP)
Valoarea predictivă a unei probe normale	Procentul persoanelor cu o probă normală care nu au CIC = RN(RN+FN)
Precizia probei	Procentul rezultatelor patologice = RP/Totalul probelor efectuate
Raportul de probabilitate	Prevalența unei probe reale = – pentru o probă patologică = sensibilitate/(1–specificitate) – pentru o probă normală = specificitate/(1–sensibilitate)
Riscul relativ	$\frac{\text{Frecvența CIC la persoanele cu probă patologică}}{\text{Frecvența CIC la persoanele cu probă normală}}$

După Chaitmas B: în Braunwald (1992)

În interpretarea rezultatelor testului ECG de efort la o persoană suspectă de boală coronară, este de dorit să se țină seama de unele reguli:

– apariția unui acces de angină, chiar în absența modificărilor ECG caracteristice, are o valoare predictivă ridicată; dacă angina este însoțită de o subdenivelare ST ⩾ 1 mm, probabilitatea de cardiopatie ischemică este de 90%, iar dacă subdenivelarea este ⩾ 2 mm, probabilitatea este de aproape 100%;

– angina, în timpul testului, însoțită de o supradenivelare ST ⩾ 1 mm, indică o probabilitate de CI de 100%;

– în absența durerii toracice, o subdenivelare ST tipică ⩾ 1 mm, are o valoare predictivă de 70%, una ⩾ 2 mm de 90%, iar o supradenivelare ST ⩾ 1 mm este practic diagnostică de CI;

– apariția modificărilor ST caracteristice la efort mic, respectiv la frecvențe cardiace inferioare testului submaximal, și/sau persistența lor în perioada de recuperare (de ex. după 5 minute), corespunde foarte probabil unei boli plurivasculare;

– hipotensiunea arterială sau scăderea valorilor TA sistolice sau chiar numai un răspuns slab (creșterea valorilor sistolice < 10 mmHg) în timpul efortului, în absența unei cauze cunoscute de disfunția ventriculară, au o valoare predicativă de 80% pentru prezența unei CI semnificative;

– apariția unui bloc de ramură sau accentuarea unuia preexistent, survine la bolnavii cu CI semnificativă și sugerează o stenoză critică proximală a arterei descendente anterioare;

– apariția unor aritmii ventriculare semnificative (TV, extrasistole în salve sau polifocale) sugerează existența unei disfuncții ventriculare ischemice, respectiv o boală plurivasculară; aritmiile supraventriculare izolate au o semnificație mai puțin sigură;

– incompetența cronotropă (imposibilitatea de a atinge frecvența cardiacă programată), însoțită de subdenivelarea semnificativă a segmentului ST, se întâlnește, mai ales, la pacienții cu afectare multivasculară;

– o probă fals pozitivă (redusă practic numai la subdenivelarea segmentului ST) se poate datora la multiple cauze (tabelul V). La persoanele cu astenie neurocirculatorie, de regulă femei tinere, modificările ECG – mai exprimate în derivații inferioare – survin mai ales în ortostatism, dispar la mărirea efortului și pot fi prevenite cu betablocante sau alcaloizi din secară cornută;

– o probă negativă (absența modificărilor semnificative ale segmentului ST) nu exclude existența CI, mai ales la persoanele cu tablou clinic sugestiv. Proba necesită în acest caz repetarea sau folosirea altor mijloace de diagnostic (ecografie de stres, scintigrafie de perfuzie). Dacă proba ECG de efort este negativă la o frecvență cardiacă submaximală (85–90% din cea maximă), CI este improbabilă sau este foarte ușoară (în general univasculară). O probă fals negativă, întâlnită la 10% din pacienții cu CI, se poate datora la multiple cauze: utilizarea de derivații insuficiente în timpul efortului; administrarea de betablocante; incompetență cronotropă: incapacitatea de a atinge frecvența cardiacă programată, datorită efortului insuficient efectuat (cooperare inadecvată, oboseală, dispnee, crampe musculare etc.).

Proba de efort nu este lipsită de riscuri și complicații, mai ales dacă selecția pacienților nu a fost potrivită. *Contraindicațiile absolute și relative ale probei de efort* sunt consemnate în tabelul VI. Printre *complicațiile cardiace secundare probei de efort* sunt consemnate: IMA, bradiaritmii, moarte subită

TABELUL V

Cauze care pot provoca un rezultat fals pozitiv la proba ECG de efort

1. Afecțiuni miocardice nonischemice sau valvulare organice ducând la HVS sau BR (cardiomiopatii, malformații congenitale, prolaps mitral, valvulopatii, cardiopatie hipertensivă).
2. Hipertensiune arterială sistemică, chiar în absența HVS.
3. Afecțiuni pericardice.
4. Preexcitație (cu unde Δ).
5. Efort excesiv, brusc, cu dublu produs excesiv.
6. Substanțe care influențează repolarizarea ventriculară (digitală, unele antipsihotice, unele antiaritmice).
7. Hipopotasemie.
8. Hiperventilația (necesară excluderea efectului printr-o probă corespunzătoare în repaus).
9. Anemie semnificativă.
10. Astenie neurocirculatorie (modificările dispar la mărirea efortului).
11. Linia izoelectrică instabilă (simulează denivelarea segmentului ST).

TABELUL VI

Contraindicații ale probei de efort
(după R. C. Schlant și colab., 1986)

Contraindicații absolute:
- IMA sau modificări ECG recente de repaus
- Angină instabilă (activă)
- Aritmii cardiace semnificative
- Pericardită acută
- Endocardită
- Stenoză aortică severă
- Disfuncție VS severă
- Embolism pulmonar acut sau infarct pulmonar
- Afecțiuni necardiace acute sau severe
- Handicap fizic sever

Contraindicații relative:
- HTA sistemică sau HTP semnificative
- Valvulopatii moderate sau boli miocardice fără disfuncție ventriculară
- Cardiomiopatie hipertrofică
- Obstrucție de trunchi coronar stâng sau echivalențe
- Aritmii mai puțin semnificative
- Tulburări psihice semnificative
- Boli cardiace mai puțin severe

(TV sau FV), insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune și șoc cardiogen. Totuşi, proba de efort este un test diagnostic care conferă suficientă securitate, când se efectuează după reguli științific stabilite și se iau precauțiile adecvate.

În concluzie, testul de efort ECG, are o valoare diagnostică și prognostică ridicată, la persoanele cu probabilitate clinică importantă de CI. Ea are valoare diagnostică în evaluarea unui bărbat de 45–60 ani cu angină atipică sau tipică; la bărbați asimptomatici, dar cu factori de risc coronarian prezenți. Testul de efort nu este indicat în scop diagnostic la tineri, la bărbați sau femei asimptomatice, în stare de sănătate aparent normală sau care au dureri toracice cu totul atipice.

Examenul ecocardiografic a căpătat, în ultimii 10 ani, o extensie deosebită în exploatarea bolnavilor coronarieni, inclusiv a celor anginoşi. Ecocardiografie bidimensională (2D), Eco-Doppler, Eco-transesofagiană (TEE), ecocardiografia de stres şi ecocardiografia intravasculară (intracoronară) sunt metode care pot fi folosite la diverse subgrupe de bolnavi coronarieni.

Ecocardiografia 2D explorează aproape tot peretele liber al VS şi septul interventricular şi permite vizualizarea anomaliilor de cinetică regională, caracteristice ischemiei miocardice. Efectuarea ecocardiografiei după efort detectează suplimentar ischemia indusă de acesta, precum şi rezerva funcţională miocardică. Examenul este uşor reproductibil şi relativ simplu de efectuat, iar gradul modificărilor de cinetică regională şi localizarea lor se corelează foarte bine cu gradul ischemiei şi severitatea stenozelor coronare. Specificitatea dissinergiilor pentru cardiopatia ischemică este de peste 85%.

La pacienţii la care nu se poate efectua proba de efort, se poate recurge la *proba cu dipiridamol i.v.* sau mai rar la *stimularea atrială rapidă transesofagiană* – ambele combinate cu Eco-2D (transtoracică sau transesofagiană). Se pot astfel observa anomalii de motilitate regională însoţite sau nu de angină.

În cazul în care o zonă dissinergică (hipokinezie-akinezie), detectată în repaus nu se modifică după efort, se poate recurge la o *probă cu dobutamină* (5–20 mcg/kg/min i.v.) pentru stabilirea viabilităţii miocardului; dacă gradul hipokineziei diminuă, zona akinetică devine hipokinetică sau zona cu dissinergie capătă o mişcare normală, atunci miocardul este total sau parţial viabil (miocard hibernant sau miocard siderat).

Ecocardiografia transesofagiană permite aprecierea prin Doppler, a fluxului sanguin prin trunchiul coronarei stângi (90% din cazuri) sau/şi prin porţiunea proximală a coronarei drepte; se pot astfel diagnostica stenoze ⩾50%, cu o sensibilitate şi specificitate de 91% şi respectiv 100%.

Explorarea cu ultrasunete intracoronar este în plină extensie. Se poate măsura cu precizie diametrul luminal coronar, se pot aprecia sediul şi morfologia plăcilor, precum şi rezultatele procedurilor de revascularizare (în special PTCA). Metoda ar avea o mai mare sensibilitate decât angiografia în detectarea bolii coronare, identificând leziuni ateroscleroase chiar în segmente coronare normale angiografic.

În afara elementelor semnalate, ecocardiografia permite aprecieri pertinente ale dimensiunilor camerale – în special ale VS – şi aprecierea FE ecografice, parametru important pentru prognostic şi indicaţii de tratament.

Explorări izotopice. *Scintigrama pe perfuzie miocardică cu Taliu-201, efectuată la efort* constituie metoda neinvazivă cea mai bună pentru identificarea ischemiei miocardice. Taliu este un analog al potasiului şi este extras rapid din sânge de către toate celulele viabile; la nivelul miocardului extracţia este de 85% la prima trecere şi este strâns corelată cu masa miocardului viabil şi magnitudinea fluxului sanguin coronar.

Metoda comportă injectarea de Tl-201 i.v. (2–2,5 mc pentru imagini plane şi 3,5 mc pentru tomografie), în momentul maxim al efortului şi înregistrarea primelor imagini la 10 min. Defectul de captare regională miocardică reprezintă fie o zonă neperfuzată (necroză, cicatrice), fie una slab perfuzată (ischemie miocardică acută). După prima extracţie a radiotrasorului există un schimb continuu între Taliu intracelular şi extracelular, astfel încât, dacă zona hipoperfuzată în efort (furt coronarian) redevine bine sau satisfăcător perfuzată

după aceasta, miocitele din zona respectivă extrag Tl şi se încarcă şi ele (redistribuţie). Astfel, dacă scintigrama efectuată la 3–4 ore după efort, arată dispariţia defectului de captare iniţială, atunci se exclude cicatricea sau necroza.

Sensibilitatea probei este de 70–85%, iar specificitatea de numai 50–60%. Există câteva limite ale scintigrafiei de perfuzie cu Tl-201. Captarea trasorului în ficat maschează detecţia ischemiei inferioare; defectele de captare mici scapă prelucrării computerizate a datelor, astfel încât imaginea apare fals negativă; ischemia subendocardică asociată cu subdenivelarea segmentului ST – aşa cum se întâlneşte la pacienţii cu AP stabilă cronică – poate fi limitată la un strat mic, sub limita de rezoluţie spaţială a camerei şi în plus poate fi mascată de straturile suprajacente de miocard normal perfuzate. Cu toate acestea proba constituie prima opţiune de investigare la anginoşii sau la pacienţii cu dureri toracice posibil stenocardiace şi la care – la ECG de repaus sunt prezente blocuri de ramură, HVS sau alte modificări care fac proba ECG de efort neinterpretabilă. De asemenea, proba este de preferat pentru detectarea ischemiei reziduale la pacienţii cu istoric de IM, PTCA sau CABG.

Scintigrama de perfuzie miocardică de efort, cu Tl-201, poate oferi şi alte date: captarea crescută la nivelul plămânului (datorită stazei venocapilare) şi dilataţia VS la efort (comparând imaginile precoce cu cele tardive), sunt elemente obiective ale disfuncţiei ventriculare stângi ischemice.

Metoda tomografică prin tomografie computerizată a emisiunilor de fotoni (SPECT = *single photon emission computed tomography*) are unele avantaje faţă de scintigrama convenţională cu Tl-201, oferind o imagine tridimensională, întărind contrastul leziunilor (defecte de captare), şi crescând sensibilitatea probei la 92% şi specificitatea la 80%.

Pentru pacienţii care nu pot efectua o probă de efort pentru detectarea ischemiei prin scintigrafie de perfuzie, atunci proba de efort poate fi înlocuită prin administrarea i.v. de dipiridamol (0,568 mg/kg corp în 4 min) sau adenozină i.v. (140 mcg/kg corp/min). Dipiridamolul produce vasodilataţie şi realizează furt sanguin din vasele stenotice, creând ischemie miocardică regională. Interpretarea datelor scintigrafiei de perfuzie cu Tl-201 – folosind substanţe farmacologice – se face într-un mod similar cu scintigrafia miocardică de efort.

Scintigrama de perfuzie miocardică de efort cu Tc-99 m – Sesta MIBI, mai puţin răspândită, oferă imagini mai bune decât cea cu Tl-201, inclusiv în cazul SPECT. Scintigrama de perfuzie cu Tc-99 m teboroxim, care are un semitimp foarte scurt, are o sensibilitate şi specificitate comparabilă cu cea a Tl-201, dar permite o apreciere mai bună a funcţiei ventriculare.

Tomografia miocardică prin emisiune de pozitroni (PET) – foarte costisitoare – poate estima fluxul sanguin coronar, consumul miocardic de oxigen, viabilitatea miocardului într-o zonă ischemică şi chiar formarea unui trombus – fiind astfel o metodă de explorare mai sensibilă decât probele de efort cu Tl-201 şi Tc-99 m Sesta MIBI în detectarea CI. Sensibilitatea acestor probe este limitată de tehnologia de înaltă performanţă, foarte costisitoare.

Angiografia (ventriculografia) radioizotopică se bazează pe marcarea hematiilor cu un radiotrasor (Tc-99 m) şi efectuarea unui număr suficient de imagini (în general 16) de-a lungul unui ciclu cardiac, pentru a urmări funcţiile sistolică şi diastolică a VS. Există o tehnică la „prima trecere“ şi o alta „la echilibru“. După obţinerea imaginilor în repaus se efectuează o probă de efort,

în timpul fiecărei etape înregistrându-se şi noi imagini. Ischemia indusă de efort se poate traduce prin apariţia de dissinergii localizate sau accentuarea celor preexistente sau/şi printr-o scădere sau numai o creştere insuficientă a FE aVS (normal ≥5%). În absenţa dissinergiilor localizate specificitatea probei pentru cardiopatia ischemică este redusă. O probă pozitivă (dissinergie) asociată unei dureri anginoase sau chiar atipice este practic diagnostică.

Majoritatea datelor furnizate prin ventriculografia radioizotopică de efort pot fi obţinute prin ecocardiografia bidimensională cu probe de stres, astfel încât prima metodă este mai puţin utilizată.

În general, explorarea radioizotopică a anginei pectorale şi a CI, nu reprezintă un examen de rutină. Ea este însă necesară la grupe selecţionate de bolnavi ca de ex. în interpretarea semnificaţiei fiziopatologice a unei leziuni coronare dovedite angiografic, în evaluarea ischemiei reziduale post IM sau post revascularizare, la pacienţii cu teste de stres convenţionale echivoce, la pacienţii cu dureri repetate sugerând boală coronară şi la care alte explorări sunt nediagnostice etc.

Examene biologice. În AP stabilă enzimele miocardice sunt normale. Anomalii metabolice lipidice (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie) sau/şi ale glicemiei (diabet zaharat franc sau toleranţă scăzută la glucoză) se întâlnesc frecvent la persoanele cu CI, dureroasă sau nedureroasă. Importanţa examenelor biologice pentru diagnosticul AP este neînsemnată, dar acestea au valoare pentru detectarea şi apoi tratamentul factorilor de risc metabolici, susceptibili de a accelera evoluţia aterosclerozei coronare.

Examenul radiologic standard. Examenul radiologic cardiotoracic oferă date privind dimensiunile şi silueta inimii sau aortei toracice, precum şi elemente privind funcţia VS (stază venoasă pulmonară). Angina pectorală poate fi prezentă în condiţiile unui examen cardiotoracic normal sau modificat, în raport cu amploarea bolii coronariene sau a altor condiţii patologice asociate (HTA, valvulopatii etc.).

La aprox. 40% din bolnavii cu CI documentată angiografic, se pun în evidenţă calcificări coronare, în cazul examenului fluoroscopic cu amplificator de strălucire. Sensibilitatea metodei este mică, dar peste 90% din pacienţii cu calcificări coronare au stenoze coronariene critice şi boală ischemică. Calcificările coronare la tineri au o valoare diagnostică foarte mare. Tomografia computerizată ultrarapidă este mai sensibilă decât examenul radioscopic în detectarea calcificărilor coronare.

METODE INVAZIVE

Arteriografia coronară reprezintă metoda cea mai bună pentru aprecierea extensiei şi severităţii bolii coronariene, mai ales când informaţiile sale sunt asociate cu cele furnizate de ventriculografia stângă. Informaţiile obţinute sunt indispensabile pentru aprecierea oportunităţii unei intervenţii de revascularizare miocardică (PTCA sau CABG) şi pentru evaluarea prognostică.

Coronarografia selectivă presupune injectarea unei substanţe de contrast (3–10 ml) în fiecare din cele două coronare principale şi înregistrarea cineangiografică a imaginilor în mai multe proiecţii, pentru estimarea cât mai precisă a modificărilor anatomiei coronarelor epicardice. Metoda permite: stabilirea existenţei stenozelor coronare, localizarea şi numărul acestora, gradul stenozei,

tipul stenozei (excentrice sau concentrice), lungimea stenozelor şi eventualele lor calcificări, starea circulaţiei colaterale şi a vaselor distale de stenoză, precum şi alte tipuri de modificări coronare (anevrisme coronare, punţi miocardice). Este esenţial să se determine criteriile pentru considerarea stenozelor coronare „semnificative". Se apreciază – având în vedere datele de fiziologia circulaţiei coronare – că o reducere a diametrului unei artere coronare epicardice între 50% şi 70% reprezintă o stenoză semnificativă, care induce, în condiţii de creştere a consumului miocardic de oxigen, o ischemie miocardică. Mulţi autori consideră însă că stenoza este semnificativă numai în cazul reducerii diametrului arterei stenozate cu minimum 70%. Pacienţii care au un grad de stenoză sub 50% pot face însă accidente coronariene acute, dacă placa de aterom este instabilă şi se complică cu tromboză în placă. Uneori aprecierea semnificaţiei funcţionale a unei stenoze limită necesită măsurarea fluxului coronar de rezervă (cu Doppler intracoronar) sau/şi măsurarea gradientului de presiune la nivelul stenozei.

În AP stabilă, în concordanţă cu datele morfologice se găsesc stenoze critice pe una, două sau trei coronare principale în proporţii aproximativ egale (25%); aproximativ 10% din pacienţi au stenoză semnificativă pe trunchiul coronarei stângi *(left main stenosis)*, iar la 15% din bolnavii cu angină, obiectivată prin alte explorări neinvazive, coronarele sunt angiografic normale; aceştia constituie un grup separat de „angină pectorală cu coronare normale".

Datele coronarografice sunt de regulă completate cu cele obţinute prin *cateterismul cardiac stâng şi ventriculografia stângă* cu substanţă de contrast, pentru aprecierea funcţiei VS sau a altor modificări morfofuncţionale produse de boala ischemică. Se pot, astfel, aprecia: presiunea telediastolică în VS (valori anormale ≥13 mmHg); FE a VS; volumul cavităţilor stângi; prezenţa şi amploarea dissinergiilor etc. Informaţiile obţinute sunt extrem de utile pentru eventualele decizii de revascularizare, precum şi pentru prognostic.

Indicaţiile explorării invazive, în special coronarografice, sunt numeroase şi în continuă expansiune:

– AP cu simptome severe (clasa III sau IV) sau angina instabilă, refractară la terapia medicală şi la care se are în vedere o procedură de revascularizare;

– pacienţii cu dureri repetate, sugestive de AP şi la care explorările neinvazive nu au furnizat rezultate concludente, mai ales dacă există factori de risc asociaţi;

– AP precoce sau tardivă post IM, cu semne de ischemie reziduală la explorarea neinvazivă, refractară la tratamentul medical, mai ales dacă persoanele sunt tinere;

– pacienţii suspectaţi pe baza explorărilor neinvazive că au stenoză critică de trunchi coronar stâng sau boală multivasculară (subdenivelare de ST≥2 mm la efort, disfuncţie ventriculară post efort, multiple defecte de perfuzie la scintigrafia miocardică etc.);

– pacienţii valvulari peste 50 ani, cu sau fără angină, cu eventuale modificări electrice sugestive de ischemie miocardică;

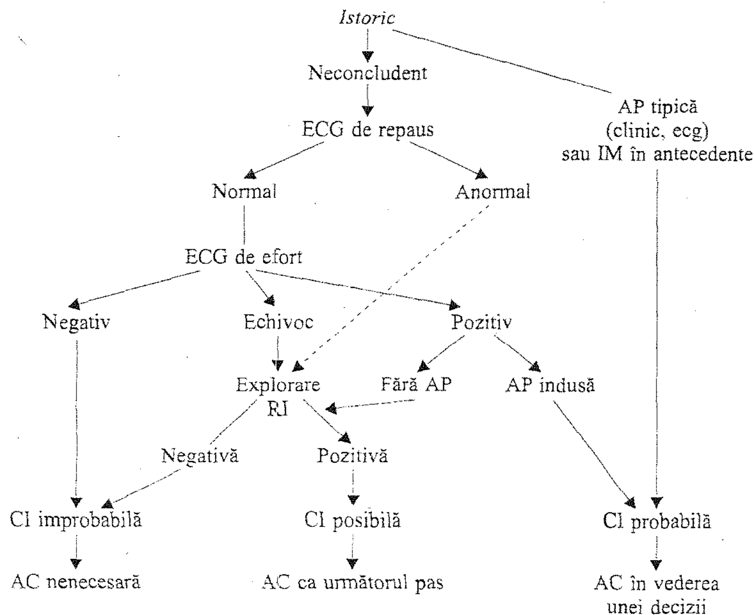
– supravieţuitorii unei opriri cardiace resuscitate, apreciată a fi de cauză ischemică;

– bolnavii cu disfuncţie ventriculară stângă, considerată de origine ischemică şi care ar putea beneficia de o procedură de revascularizare.

Riscul coronarografiei este mic în laboratoarele cu experiență (mortalitate 0,2%, IMA 0,25%, embolizare 0,1%, alte complicații neletale sub 1%), dar este crescut la pacienții cu stenoză critică de trunchi coronar stâng sau în caz de disfuncție ventriculară severă.

STRATEGIA DE EVALUARE ÎN ANGINA PECTORALĂ

Diversitatea tipurilor anatomoclinice de AP și multitudinea metodelor de explorare impun o strategie definită în evaluarea diagnostică, prognostică și terapeutică a bolii. Elementele indispensabile pentru precizarea strategiei privesc: 1. Istoricul bolii (tipic sau neconcludent). 2. Electrocardiograma de repaus, eventual în accesul dureros și foarte frecvent la efort. 3. Scintigrafia miocardică de perfuzie; explorarea ar putea fi înlocuită cu ecocardiografia de stres (efort, farmacologică). 4. Coronarografia selectivă, combinată cu ventriculografie stângă. Cu ajutorul acestor metode se pot construi algoritmuri diagnostice, mai simple sau mai complicate, în raport cu datele clinice. Un astfel de algoritm se găsește în fig. 7.



CI = cardiopatie ischemică
Explorare RI = explorare radioizotopică (scintigramă miocardică de perfuzie, de efort, combinată cu ventriculografie izotopică)
AC = arteriografie coronară

Fig. 7. – Algoritm pentru diagnosticul anginei pectorale (și a altor forme de cardiopatie ischemică).

La majoritatea pacienţilor, istoricul clinic riguros, combinat cu ECG de repaus, în accesul dureros sau la efort, sunt suficiente pentru precizarea diagnosticului de AP. Când istoricul şi ECG de efort sunt neconcludente, este necesară confirmarea sau infirmarea ischemiei miocardice printr-o explorare radioizotopică. Angiografia coronară, ca metodă decisivă, poate fi indicată numai pe baza datelor clinice şi electrocardiografice (de repaus şi efort), dacă acestea sunt concludente, în vederea stabilirii unei eventuale metode de revascularizare, dacă terapia medicală nu stăpâneşte simptomele şi nu stabilizează semnele de ischemie miocardică. Ecocardiografia de stres, împreună cu scintigrafia de perfuzie miocardică sau singură, poate da *informaţii asupra* viabilităţii miocardice în zonele dissinergice, orientând explorarea spre coronarografia selectivă.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Apariţia durerilor precordiale în accese, caracterele senzaţiei dureroase, iradierile sale, relaţiile cu efortul, pot fi suficiente pentru diagnosticul de AP, mai ales dacă există modificări ECG de repaus chiar nespecifice, sau sunt prezenţi şi factori de risc. Când istoricul nu este tipic sau/şi datele de explorare curente sunt echivoce, trebuie luate în considerare alte condiţii care pot determina dureri toracice. În tabelul VII sunt grupate cele mai importante afecţiuni care produc dureri toracice şi care ar putea fi confundate cu angina.

TABELUL VII

Diagnosticul diferenţial al sindroamelor dureroase toracice

Afecţiuni digestive
Esofagiene (esofagită de reflux, hernie hiatală, spasm)
Gastroduodenale (ulcer gastric sus situat, gastrită etc.)
Colică biliară, colecistită
Pancreatită
Afecţiuni neuromusculoscheletale
Costocondrită (sindrom Tietze)
Radiculopatie cervicală sau toracică
Bursite, periartrite ale umărului
Fibromialgie
Dureri de perete toracic
Afecţiuni respiratorii
Pleurită – pleurezie
Pneumotorax
Mediastinite – emfizem mediastinal
Tumori intratoracice
Tromboembolism pulmonar
Condiţii psihogene
Stare anxioasă
Nevroze obsesive
Disestezii toracice psihogene
Depresie
Hiperventilaţie
Atacuri de panică

Pentru majoritatea afecțiunilor menționate în tabelul VII datele clinice și eventual explorarea electrocardiografică sunt de obicei suficiente pentru a exclude caracterul coronarian al durerii. O atenție specială trebuie acordată confirmării unor eventuale afecțiuni digestive cu dureri care mimează angina (de ex. esofagita de reflux sau hernia hiatală, ulcerul gastric etc.), precum și condițiile psihosomatice asociate cu dureri toracice.

Trebuie subliniat că pacienții pot avea mai multe tipuri de dureri, dintre care unele legate de ischemia miocardică, astfel încât sunt necesare date clinice și de explorare, pentru lămurirea completă a sindromului toracic dureros.

Pe lângă boala coronară, alte condiții cardiovasculare pot produce dureri toracice ischemice cu caractere anginoase, și al căror diagnostic poate avea importante implicații terapeutice (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Cauze cardiovasculare de dureri toracice asemănătoare anginei

Boală coronară (aterosclerotică sau nonaterosclerotică)
Stenoză aortică strânsă sau insuficiență aortică semnificativă
Cardiomiopatie hipertrofică
Pericardită
Anevrism aortic și disecție de aortă
Hipertensiune pulmonară severă
Prolaps de valvă mitrală
Sindromul X coronarian

Durerile asemănătoare AP, întâlnite în afecțiunile cardiovasculare menționate în tabelul VIII au uneori drept cauză, o ateroscleroză coronară semnificativă asociată bolii de bază (de ex.: leziunile valvulare aortice, cardiomiopatia hipertrofică); la altele există o ischemie miocardică produsă prin afectarea microcirculației coronare sau reducerea rezervei coronariene sau durerile sunt produse prin afectarea pericardului sau aortei, și referate ca o durere coronariană. Pentru fiecare caz în parte de dureri toracice cu caractere sugerând AP trebuie nu numai confirmată angina, dar excluse alte condiții care pot mima angina prin unele din componentele sale. Mai mult decât pentru alte afecțiuni cardiovasculare, diagnosticul AP se bazează în primul rând pe datele de istoric, riguros cercetate și analizate și ulterior prin confirmarea ischemiei sau excluderea sa, printr-o metodă de investigație sensibilă și specifică.

ANGINA PECTORALĂ CU ARTERE CORONARE NORMALE

Studiile coronarografice au semnalat că aproximativ 15–20% din pacienții cu AP sau cu dureri toracice asemănătoare anginei au o coronarografie normală. Pentru o astfel de situație Kemp (1973) a introdus termenul de „sindrom X" care reunește acei pacienți care au dureri anginoase, arteriografie coronară normală și subdenivelarea segmentului ST la testul de efort, și la care sunt excluse alte cauze alternative de dureri toracice. Ulterior a mai fost descris un alt sindrom X (metabolic), caracterizând rezistența la insulină, hiperinsulinemic, DZ, HTA, dislipidemie și obezitate de tip abdominal – element care tinde să creeze o confuzie de terminologie. Marea majoritate a pacienților cu angină

şi coronarografie normală au o ischemie miocardică regională produsă prin tulburări organice sau funcţionale ale microcirculaţiei coronare, fapt care a condus la introducerea unui termen mai potrivit de angină microvasculară. În prezent termenii de „angină cu coronarografie normală", „sindromul X" (coronarian) sau „angină microvasculară" au o semnificaţie similară.

Caractere clinice. Aproximativ 70% din pacienţii care au angină microvasculară sunt femei în jurul vârstei de 50 ani. Durerile toracice sunt asemănătoare anginei tipice, dar de multe ori au caractere atipice, incluzând frecvenţa mai mare a anginei de repaus, durere mai prelungită şi răspunsul inconstant la nitroglicerină. Aproximativ 1/3 din pacienţi au HTA, cu sau fără evidenţa unei HVS, iar alţii au DZ (în special diabet insulinoindependent), boli sistemice sau cardiomiopatii; aproape 1/2 însă nu au vreo condiţie patologică care să se coreleze cu existenţa anginei microvasculare.

Evoluţia şi prognosticul anginei cu coronarografie normală sunt bune; o parte din pacienţi devin asimptomatici spontan sau după coronarografie, incidenţa IMA este mică, iar prognosticul aproape comparabil cu cel al populaţiei generale. Totuşi, un număr de pacienţi continuă să aibă dureri toracice şi morbiditate psihiatrică.

Fiziopatologie. *Probele de existenţă a ischemiei miocardice* sunt aproape totdeauna prezente şi subdenivelarea seg. ST la proba de efort – în absenţa unei boli a coronarelor epicardice – este considerată ca un criteriu de diagnostic. La scintigrama de perfuzie cu Tl-201 la efort, se găsesc frecvent anomalii de perfuzie segmentară, fără să existe o corelaţie constantă între extensia acestora şi pozitivitatea testului de efort. La o parte din pacienţi se găseşte descreşterea FE sau anomalii de motilitate a peretelui ventricular la efort, dar în total rezultatele sunt disparate. Monitorizarea electrocardiografică Holter, la pacienţii cu sindromul X, demonstrează că numai 25% din episoadele de dureri toracice se asociază cu subdenivelarea seg. ST. Majoritatea episoadelor nu sunt precedate de o creştere a frecvenţei cardiace sau a dublului produs, sugerând astfel o reducere primară a fluxului coronar mai mult decât o creştere a nevoilor miocardice de oxigen.

Studiile metabolice pentru demonstrarea producerii de lactat şi scăderea saturaţiei în O_2 în sinusul coronar – ca markeri ai ischemiei, au furnizat rezultate inconstante; metodele folosite par insuficient de sensibile pentru a detecta manifestările metabolice de ischemie limitată la arii mici miocardice.

Cauzele de bază ale sindromului X sau anginei microvasculare *rămân obscure.* Biopsiile endomiocardice au găsit inconstant modificări minime ale arterelor intramurale (cu diametru de 100–500 mmc) sau aspecte microvasculare normale. În absenţa unor date morfologice, *ischemia miocardică în angina microvasculară este atribuită unei scăderi a rezervei vasodilatatoare coronariene* (scăderea rezervei coronare). Astfel a fost găsită o limitare a creşterii fluxului coronar după dilataţia arteriolară coronară cu dipiridamol sau ca răspuns la pacing rapid. Diferenţa de rezervă coronariană a fost observată şi folosind PET. Mecanismele acestei disfuncţii microvasculare nu sunt elucidate până în prezent, dar ele par foarte probabil legate de o disfuncţie vasodilatatoare dependente de endoteliu – de unde şi termenul larg utilizat de angină microvasculară.

Datele inconstante privind ischemia miocardică în angina cu coronare normale sugerează că *angina microvasculară reprezintă un sindrom heterogen.*

Astfel au fost propuse şi alte mecanisme decât ischemia, în producerea durerilor asemănătoare anginei şi modificărilor seg. ST: creşterea activităţii simpatice, deficienţe în estrogeni, alterarea metabolismului adenozinei miocardice, retenţia de potasiu în spaţiul extracelular, percepţia anormală a durerii.

Oricare ar fi consideraţiile teoretice, angina cu coronare normale este o realitate clinică şi trebuie corect evaluată în cadrul diagnosticului diferenţial al anginei pectorale prin ateroscleroză coronară. Relaţia durerii toracice, cu afectarea microvasculară coronară şi/sau disfuncţia endotelială, pare explicaţia cea mai valabilă în prezent.

ISTORIA NATURALĂ

Angina pectorală cronică stabilă are în general o evoluţie mai favorabilă decât alte forme de CI, deşi există un grad important de impredictibilitate (un anginos are un prognostic vital care se poate întinde de la câteva minute la 30 de ani, preciza Gallavardin în urmă cu 50 ani).

În cazul AP recente, accesele dureroase se pot spaţia foarte mult şi chiar remite complet; dacă angina este veche, şansa de progresie a simptomelor şi a aterosclerozei coronare subiacente este semnificativă, mai ales în condiţiile persistenţei factorilor de risc.

Mortalitatea anuală în angina pectorală stabilă este în jur de 4%, dar cu variaţii importante la unele subgrupe de bolnavi; aproape 1/2 din decese se produc subit. *Incidenţa anuală a IMA la bolnavul anginos* este de aprox. 2,2%, explicabil prin faptul că aproape 1/2 din infarctele acute se produc pe stenoze coronare necritice (plăci coronare excentrice, cu bogat conţinut lipidic, fisurate şi trombozate).

Există câteva *subgrupe de bolnavi anginoşi la care evoluţia pe termen mediu sau chiar scurt este nefavorabilă*, cu risc de deces subit sau accidente coronariene acute. Subgrupele cu risc sunt corelate cu: a) gradul activităţii ischemice; b) amploarea afectării coronariene; c) prezenţa disfuncţiei VS. Astfel, au un prognostic rezervat: pacienţii cu angină severă (clasa III sau IV) sau la care ischemia miocardică la proba de efort apare la un grad mic de efort, sau precoce sau la un nivel scăzut al dublului produs; pacienţii care au la coronarografie stenoză de trunchi coronar stâng sau boală trivasculară; anginoşii cu disfuncţie ventriculară stângă (FE <30%) evaluată radioizotopic sau prin altă metodă fiabilă. La subgrupele cu risc, rata anuală de mortalitate poate depăşi 20%.

TRATAMENT

Tratamentul AP cronice stabile şi a diferitelor sale forme clinice a suferit schimbări substanţiale în ultimii 20 de ani. La tratamentul medical – centrat, în principal pe controlul durerii anginoase – s-au adăugat metode mai specifice de tratament ale bolii coronare şi metode de revascularizare miocardică.

Obiectivele tratamentului privesc: 1. suprimarea simptomelor clinice (durerea sau echivalenţe) şi reducerea semnelor obiective de ischemie miocardică

(ECG); 2. prevenirea agravării bolii şi a sindroamelor coronariene acute; 3. oprirea evoluţiei bolii cauzale (ateroscleroza) sau regresia acesteia (dacă este posibil?) şi creşterea speranţei de viaţă.

Având în vedere relativa diversitate clinică şi fiziopatologică a bolii, tratamentul trebuie să ţină seama de: severitatea anginei, condiţiilor de apariţie (repaus, efort, post IM etc.) şi a vechimii sale; de condiţiile fiziopatologice cele mai probabile de producere a ischemiei (creşterea MVO_2, obstrucţia coronară fixă, spasmul coronar, mecanisme asociate); de alte condiţii patologice prezente la pacientul anginos şi care pot modifica tactica terapeutică (HTA, diabet zaharat, boală pulmonară cronică obstructivă, alte determinări ale aterosclerozei etc.).

MĂSURI GENERALE

Măsurile generale de tratament sunt esenţiale pentru bolnavul anginos, având în vedere caracterul cronic al afecţiunii.

Informarea pacientului asupra: naturii afecţiunii sale, modalităţilor de influenţare favorabilă a evoluţiei prin tratament farmacologic şi general, recunoaşterii factorilor care agravează accesele anginoase şi eliminării acestora, a schimbărilor care trebuie operate în stilul de viaţă – inclusiv de activitate profesională sau în medicaţie – sunt numai o parte din informaţiile pe care trebuie să le obţină pacientul de la medicul curant sau cardiolog.

Reducerea factorilor de risc ai aterosclerozei şi prevenţia secundară a CI reprezintă un capitol esenţial în tratamentul general al anginei şi al CI în general. Pentru fiecare pacient trebuie identificaţi factorii de risc modificabili şi corectaţi prin măsuri specifice. Întreruperea fumatului este obligatorie. Fumatul de ţigarete creşte MVO_2 cu aproximativ 10%, descreşte fluxul coronar prin stimulare alfa-adrenergică, descreşte eficienţa unor medicamente antianginoase (beta-blocante, blocante de calciu), creşte riscul pentru sindroame coronariene acute. HTA esenţială trebuie tratată corespunzător (dacă este posibil până la normalizarea valorilor presionale, dar fără accentuarea evenimentelor ischemice), excluzându-se medicamentele ca hidralazina, care pot agrava accesele anginoase. Reducerea greutăţii corporale la valori de greutate ideală reprezintă de asemenea un obiectiv important. Dacă pacientul are DZ, acesta trebuie corect tratat şi echilibrat – sub toate componentele sale metabolice, evitându-se variaţiile insulinemiei care pot fi factori de agravare a ischemiei miocardice.

La pacienţii cu hiperlipidemie, este de dorit să se facă o evaluare corectă a tipului de tulburare metabolică, mai ales dacă bolnavul anginos este sub 60 de ani. Tratamentul hipolipidemiei va include iniţial măsuri dietetice adecvate şi eventual adăugarea ulterior de medicamente hipolipemiante. Statinele s-au dovedit a avea o eficienţă foarte bună în scăderea LDL-C şi creşterea HDL-C şi în reducerea cu peste 30% a evenimentelor coronariene ulterioare. La bolnavii anginoşi, mai ales dacă au factori de risc asociaţi, valorile LDL-C plasmatice, ar trebui aduse la valori de sub 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

Modificarea stilului de viaţă şi a programului de activitate profesională şi socială a pacientului anginos, este tot atât de importantă ca unele măsuri de tratament medical. Pacientul trebuie să-şi stabilească pragul de efort sau condiţiile psihoemoţionale care produc angina, şi să-şi adapteze activitatea în

mod corespunzător. Dacă tipul de activitate profesională nu produce sau nu agravează angina, și dacă funcția ventriculară este bună, pacienții trebuie sfătuiți să-și continue activitatea, mai ales dacă aceasta se desfășoară fără efort fizic important și într-un mediu netensionat. Evitarea stresului emoțional, a contrarietăților și a altor factori psihogeni care influențează tonusul vegetativ, reprezintă recomandări curente. Tipul de alimentație trebuie adaptat nevoilor energetice și aportul de grăsimi – în special vegetale – nu trebuie să depășească 25% din nevoile calorice totale.

Exercițiile fizice regulate, după evaluarea corespunzătoare prin teste de efort, produc modificări pozitive semnificative sub raport psihologic, metabolic și al capacității de efort. Exercițiile fizice trebuie să ocupe minim 30 min/zi (ideal 1 oră), preferabil prin plimbări cu pas mai rapid, gimnastică organizată sau chiar ciclism. La o persoană antrenată, ritmul cardiac de bază și la efort este mai mic și consumul miocardic de oxigen scade corespunzător; de asemenea capacitatea de efort și pragul de apariție al ischemiei miocardice cresc.

TRATAMENTUL MEDICAL

Medicamentele folosite în tratamentul AP, cu efect antianginos și antiischemic, aparțin la trei clase diferite: nitrați, beta-blocante simpatice, blocante ale canalelor de calciu; în ultimii ani se folosesc, cu rezultate variate, molsidomin și nicorandil. Toate medicamentele antianginoase acționează asupra parametrilor care induc dezechilibru între necesitățile miocardice de oxigen și aportul de oxigen la miocard.

Nitrații, beta-blocantele și blocantele de calciu reduc MVO_2; în plus ele pot ameliora fluxul sanguin în regiunile ischemice. Toate cele trei clase de medicamente sunt eficace în AP, dar prin mecanisme diferite și cu indicații relativ diferite.

Nitrații reprezintă prima medicație antianginoasă eficace, introdusă de peste 100 ani (Brunton, 1857); ea constituie și în prezent prima linie de tratament a AP. Inițial s-au folosit tablete de nitroglicerină administrate sublingual pentru tratamentul accesului anginos; astăzi sunt folosite diverse tipuri de nitrați cu acțiune scurtă sau prelungită: nitroglicerină spray, isosorbid dinitrat – sublingual sau pe cale orală, isosorbid mononitrat – pe cale orală, discuri cu nitroglicerină, unguente cu nitroglicerină și dinitrat de isosorbid etc. Nitroglicerina este folosită de asemenea și în perfuzie i.v. în sindroamele coronariene acute sau unele urgențe cardiace.

În raport cu particularitățile farmacologice ale fiecărui tip de nitrați, aceștia *sunt folosiți pentru tratamentul accesului anginos* și *pentru prevenirea acceselor repetate;* unii folosesc nitrații *în terapia cronică a CI.*

Încetarea accesului anginos dureros și a ischemiei miocardice este realizată de nitrați, printr-o combinație de efecte pe circulația sistemică și pe circulația coronariană (tabelul IX). Nitroglicerina sublingual (0,4–0,6 mg) acționează rapid, în 1–3 minute și încetarea durerilor este rezultatul unor serii de evenimente: inițial, o moderată relaxare a mușchiului neted vascular cu reducerea postsarcinii, urmată de o venodilatație importantă periferică cu reducerea presiunii de umplere în VD și VS. Reducerea presiunii de umplere are două consecințe majore: reducerea tensiunii parietale miocardice și a consumului

TABELUL IX

Efectele nitraţilor pe circulaţia sistemică şi coronariană
(după J. Abrams, modificat)

Acţiune pe circulaţia sistemică
Venodilataţie
Venodilataţie în circulaţia sistemică şi pulmonară
Scăderea presiunii de umplere în VD şi VS
Arteriodilataţie
Descreşterea impedanţei aortice
Scăderea TA şi a postsarcinii VS
Descreşterea rezistenţei vasculare sistemice (doze mari)
Acţiuni pe circulaţia coronară
Dilataţia arterelor epicardice, în special în caz de spasm
Dilataţia circulaţiei colaterale şi creşterea fluxului colateral
Ameliorarea fluxului regional subendocardic

miocardic de oxigen şi scăderea presiunii telediastolice ventriculare, care facilitează un flux capilar mai mare în regiunea ischemică. Nitraţii ameliorează aportul miocardic de oxigen prin creşterea fluxului colateral şi redistribuţia sa spre zonele ischemice, în special subendocardice, precum şi prin dilataţia coronarelor epicardice, în special dacă este prezent spasmul. Efectul pe coronarele mari este foarte probabil puţin important în cazul stenozelor coronare fixe.

Mecanismul celular prin care nitraţii produc vasodilataţia nu este în întregime cunoscut. După intrarea lor în peretele vascular sunt convertiţi în oxid nitric, proces care necesită prezenţa de grupări SH (sulfhidril). Oxidul nitric sau nitrosothiolii stimulează producerea de cGMP (guanosin monofosfat ciclic). Nucleotidul astfel format produce vasodilataţie scăzând calciul celular, fie inhibând influxul Ca^{+2}, fie provocând efluxul acestuia.

Dintre preparatele de nitraţi, nitroglicerina (în tablete sau spray) este cea mai utilizată. Accesul dureros încetează în 2–3 minute şi efectul este prompt şi relativ constant pentru accesele anginoase tipice. Doza se poate repeta la 3–5 minute dacă durerea nu încetează, şi apoi de încă 2–3 ori la intervale de 5–10 minute. Încetarea promptă a durerii la nitroglicerină reprezintă un test diagnostic, dar dacă durerea anginoasă nu dispare după 3–4 administrări, se poate presupune fie că ischemia este severă (angină instabilă, debut de IMA), fie că durerea nu este coronariană.

Nitroglicerina administrată sublingual poate fi recomandată pentru profilaxia acceselor anginoase, mai ales când sunt cunoscute de pacient condiţiile de producere ale anginei sau „pragul anginos" (la plecarea din casă, la expunerea la frig, la o anumită distanţă de mers sau efort etc.).

În ultimii 10 ani *au fost dezvoltate mai multe preparate de nitraţi, în special pentru profilaxia anginei cu accese frecvente sau pentru uz profilactic cronic*. Eficienţa lor este corelată cu începutul şi durata acţiunii (tabelul X).

Astfel, dinitratul de isosorbid – larg utilizat în doze medii între 40–120 mg/zi – realizează nivele terapeutice stabile, dacă este administrat la intervale maxime de 6–8 ore; el este metabolizat extensiv la prima trecere prin ficat, astfel

TABELUL X

Preparate de nitrați pentru tratamentul AP

Preparatul	*Începutul acțiunii (minute)*	*Acțiunea maximă (minute)*	*Durata*	*Doza*
Nitroglicerină sublingual	1–3	4–8	10–30 min	0,4–0,6 de mai multe ori pe zi
Nitroglicerină spray	1–3	4–8	10–30 min	0,4 mg/doză
Isosorbid dinitrat sublingual	5–10	15–60	45–120 min	5–15 mg
Isosorbid dinitrat oral	15–45	45–120	2–6 ore	20–40×2–3 ori/zi
Isosorbid mononitrat oral	15–45	45–120	6–10 ore	10–40×2 ori/zi
Nitroglicerină disc	30–60	60–180	până la 24 ore	5–15 mg/zi

încât biodisponibilitatea sa este de aprox. 25%. Isosorbid 5 mononitrat are o durată de acțiune de 6–8 ore și nu suferă un metabolism semnificativ la prima trecere prin ficat.

Toleranța la nitrați. Folosirea preparatelor de nitrați cu acțiune prelungită, inclusiv a perfuziei i.v. a condus la recunoașterea fenomenului de toleranță la nitrați. Aceasta se dezvoltă rapid când nitrații sunt administrați în profilaxia anginei; magnitudinea toleranței variază cu tipul de nitrați și calea de administrare. În cazul discurilor cu nitroglicerină, care eliberează drogul continuu la o rată constantă, toleranța se dezvoltă în 24 ore, cu pierderea practic completă a acțiunii antianginoase; fenomenul este similar la administrarea în perfuzie i.v. a nitroglicerinei. În terapia intermitentă cu isosorbid dinitrat (doze administrate la 6 ore), atenuarea efectelor antianginoase și circulatorii se observă după o săptămână de terapie. Administrarea continuă de nitrați conduce la reducerea grupelor sulfhidrice necesare pentru producerea GMP, calea finală metabolică care produce relaxarea mușchiului neted vascular și vasodilatație. Reducerea sau anularea fenomenului de toleranță la nitrați poate fi obținută prin administrarea intermitentă a nitraților cu acțiune prelungită, lăsând un interval liber de aproximativ 12 ore. Pentru fiecare pacient cu angină se pot stabili orele cele mai potrivite de administrare a nitraților (când accesele dureroase sunt mai frecvente) și orele libere fără medicație. În cazul apariției anginei în acest interval, se vor folosi nitroglicerina per lingual sau molsidomina.

Efecte secundare. Sensibilitatea individuală la nitrații organici este extrem de variabilă și impredictibilă. Aprox. 10% din pacienți răspund la doze mici de nitrați cu cefalee intensă și eventual hipotensiune și în scurt timp abandonează o medicație cu efecte benefice; alții tolerează doze relativ mari. De aceea este necesară, la inițierea terapiei, să se înceapă cu doze mai mici și acestea să crească până la obținerea efectului antianginos și antiischemic dorit.

Printre efectele adverse, în afara cefaleei severe – care uneori se poate atenua în timpul terapiei cronice, terapia cu nitrați – și în special cu nitroglicerină per lingual, poate provoca hipotensiune și sincopă – în special la persoane vârstnice (prin reducerea atât a presarcinii cât și a postsarcinii), iar rareori fenomene de ischemie cerebrală.

În concluzie, administrarea de nitrați este indicată în accesele anginoase sporadice, sau în prevenția anginei cu accese frecvente. Ea este eficace în angina vasospastică, precum și în angina cu semne de disfuncție ventriculară stângă. Asocierea nitraților cu alte tipuri de droguri antianginoase este posibilă și foarte adesea necesară.

Beta-blocantele. Blocantele beta-receptorilor adrenergici sunt a doua clasă de medicamente eficace în tratamentul AP. Noțiunile privind selectivitatea, activitatea simpatică intrinsecă, activitatea vasodilatatoare, activitatea stabilizantă de membrană etc. se găsesc la capitolele „Hipertensiune arterială" și „Aritmiile".

La pacienții la care accesele anginoase sunt produse de efort, stres psihoemoțional, frig etc. are loc o creștere a activității simpatice și consecutiv a nevoilor miocardice de oxigen, care nu pot fi acoperite de creșterea corespunzătoare de flux coronar prin coronare cu stenoză semnificativă. Creșterea stimulării adrenergice produce creșterea frecvenței cardiace, a contractilității și variabil a TA – condiții care cresc consumul miocardic de oxigen. Beta-blocantele au acțiune antiischemică, reducând în primul rând nevoile miocardice de oxigen și parțial crescând fluxul sanguin în ariile ischemice (tabelul XI).

TABELUL XI

Mecanismele de acțiune ale beta-blocantelor în AP
(după N. Thadani, 1991)

Reducerea nevoilor de oxigen ale miocardului	*Creșterea fluxului în ariile ischemice*
Reducerea frecvenței cardiace și contractilității	Creșterea duratei diastolei ameliorează timpul de perfuzie coronară
Reducerea TA sistolice la efort	Reducerea constricției coronare la efort
Reducerea eliberării de acizi grași liberi	

Efectele de reducere a ischemiei miocardice și a anginei, și de ameliorare a toleranței la efort se obțin în primul rând prin blocante β_1 adrenergice, dar și betablocantele neselective au efecte antiischemice comparabile. Efectele benefice ale blocadei β_1 adrenergice sunt parțial contrabalansate prin depresia contractilității și dilatația VS, care cresc MVO_2. Acest efect este important la pacienții care au dilatație cardiacă înainte de începerea terapiei.

Deși beta-blocantele au un efect antiischemic dovedit, ele reduc fluxul sanguin coronar și cresc rezistența vasculară coronară, atât în experiment cât și la om; această acțiune nu are un efect negativ dovedit. Totuși, în condiții de spasm coronarian, beta-blocantele pot să agraveze spasmul și simptomele prin blocarea atât a β_1 cât și a β_2 receptorilor, lăsând necontrabalansată activitatea alfareceptorilor vasculari coronaroconstrictori. Întrucât spasmul este un mecanism responsabil de ischemie la o parte din pacienții cu angină de repaus, terapia cu beta-blocante reprezintă o alternativă secundară în acest tip de angină, păstrându-și prioritatea în cea indusă de efort. În angina vasospastică (Prinzmetal) beta-blocantele nu sunt indicate.

În tratamentul AP se folosesc variate tipuri de beta-blocante, în raport şi cu patologia asociată a pacientului. *În practică se preferă beta-blocantele selective* (atenolol 50–100 mg/zi, priză unică; metoprolol 50–100 mg × 2 ori pe zi; acebutolol 200–400 mg × 2 ori pe zi; betoxolol 10–20 mg/zi), deşi largă utilizare are şi propranololul (120–240 mg/zi în 3 prize) şi chiar beta-blocante cu acţiune vasodilatatoare (labetalol 300–600 mg/zi în 3 doze, celiprolol 400 mg/o priză/zi).

Dozele de medicamente se adaptează astfel încât să reducă accesele anginoase, să crească toleranţa la efort şi să reducă fecvenţa cardiacă de repaus între 54–60/minut – fără ca aceasta să crească peste 90–100/minut la efort.

Selecţia pacienţilor anginoşi pentru terapia beta-blocantă este adesea o problemă dificilă. *Beneficiul cel mai mare se obţine în angina de efort sau produsă de condiţii de stimulare simpatică*, la pacienţii tahicardici (dar fără disfuncţie VS) şi/sau hipertensivi, la anginoşii mai tineri. Peste 20% din pacienţi au contraindicaţii de terapie beta-blocantă sau dezvoltă sub terapie efecte adverse semnificative; aproape 15% din angioşi nu răspund la tratamentul corect aplicat fie pentru că boala coronară obstructivă este severă, fie că există disfuncţie ventriculară stângă nedecelată – însoţită de creşterea presiunii telediastolice în VS care reduce fluxul sanguin subendocardic.

În terapia cronică cu beta-blocante numărul de beta-receptori creşte *(up-regulation)*; dacă terapia cu beta-blocante este întreruptă brusc, un număr mai mare de receptori disponibili sunt liberi pentru stimularea prin catecolaminele endogene, ceea ce poate conduce la agravarea anginei şi, uneori, la precipitarea infarctului miocardic. Astfel, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante, aceasta se va face progresiv, într-o perioadă de 7–10 zile.

Blocantele canalelor de calciu, denumite prescurtat şi blocante de calciu reprezintă un grup de medicamente, cu structură chimică variată, care împiedică specific influxul ionilor de calciu în miocard şi în celulele musculare netede. Ca urmare, produc relaxarea celulelor musculare vasculare şi variabil scăderea contractilităţii miocardice şi a conducerii în nodul atrioventricular (vezi capitolul „Hipertensiunea arterială").

Există cel puţin 3 clase de droguri blocante de calciu (derivaţi de papaverină, dihidropiridine, derivaţi de benzodiazepină, blocanţi micşti ai canalelor de calciu şi sodiu) care au efecte farmacologice diferite şi indicaţii diferite în CI, HTA şi aritmii. *Toate cele 3 clase principale de blocante de calciu* – respectiv verapamilul, nifedipina şi diltiazemul – *sunt eficace în tratamentul pacienţilor cu AP stabilă* şi majoritatea studiilor arată că *eficacitatea lor este similară cu a beta-blocantelor.*

Mecanismul prin care blocantele de calciu ameliorează ischemia miocardică, îl reprezintă scăderea MVO_2 secundară descreşterii postsarcinii şi contractilităţii; în plus este îmbunătăţit fluxul sanguin în miocardul ischemic, prin vasodilataţie coronară (tabelul XII).

Cele mai folosite blocante de calciu în angina pectorală sunt nifedipina, diltiazemul şi verapamilul, dar şi medicamentele din a doua generaţie (în special din clasa dihidropiridine), tind să fie indicate. *Eficacitatea celor trei blocante de calciu în AP este similară, pentru doze terapeutice:* nifedipină 30–60 mg/zi în trei prize, diltiazem 120–360 mg/zi în trei prize, verapamil 180–300 mg/zi. Alegerea unuia sau altuia din droguri depinde mai puţin de caracterele AP, cât mai mult de starea funcţiei miocardice, prezenţa unei arit-

TABELUL XII

Mecanismele de acțiune ale blocantelor de calciu în AP
(după N. Thadani, 1991)

Reducerea nevoilor de oxigen ale miocardului	*Creșterea fluxului sanguin coronar*
Dilatație arterială cu reducerea postsarcinii	Vasodilatație coronariană și prevenția coronarospasmului**
Scăderea TA și reducerea postsarcinii	
Scăderea contractilității*	
Reducerea frecvenței cardiace prin verapamil și diltiazem, dar nu prin nifedipină	

* Scăderea contractilității este mai importantă prin verapamil și diltiazem și minimă prin nifedipină.

** Efectele pe fluxul sanguin variază și cu statusul circulației colaterale; la unii pacienți, în special nifedipina poate produce furt coronar și astfel reduce fluxul în regiunea ischemică.

mii, bolile asociate, tolerabilitate (efecte adverse), interacțiuni medicamentoase. În practică, se prescrie mai frecvent nifedipina și diltiazemul.

Blocantele de calciu sunt prescrise în tratamentul AP – după eliminarea contraindicațiilor – *mai ales în:* angina de repaus (rolul posibil al vasospasmului), angina cu HTA sau/și arteriopatie periferică, angina asociată cu tahiaritmii supraventriculare (verapamil, diltiazem), angina din cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (verapamil), angina post IM non Q (diltiazem), precum și la anginoșii care nu tolerează beta-blocante sau au contraindicații pentru aceste droguri. Un avantaj al blocantelor de calciu în tratamentul AP și al CI în general, l-ar reprezenta efectul lor antiaterogen, dovedit în unele studii experimentale și care-și așteaptă confirmarea în studii de control.

Eficiența drogurilor din această clasă se apreciază prin scăderea frecvenței, duratei și intensității acceselor anginoase, creșterea pragului ischemic, ameliorarea ischemiei electrice de repaus și efort. În timpul tratamentului se va urmări, de asemenea, posibila agravare a anginei (la nifedipină), apariția semnelor de disfuncție ventriculară sau a bradiaritmiilor.

Alte medicamente antianginoase. La pacienții anginoși, care au un răspuns excesiv la nitrați (cefalee intensă, hipotensiune) și nu pot tolera această clasă de medicamente antianginoase, se poate folosi *molsidomina* în doze de 1–4 mg de 2–3 ori/zi. Produsul face parte din substanțele nitrosodilatatoare, acționează prin eliberarea unui metabolit vasodilatator SIN-1, și are efecte asemănătoare – sistemice, pe circulația coronară și MVO_2 – cu nitrații. În plus nu dezvoltă toleranță, reprezentând o alternativă la nitrați, în profilaxia de durată a acceselor anginoase.

Nicorandilul este un nitrat de nicotinamidă și un activator al canalelor de potasiu, cu acțiune asemănătoare nitraților. Efectul vasodilatator se datorește creșterii cGMP și creșterii conductanței membranare pentru potasiu. Se folosește în doză de 10–20 mg de 2 ori/zi în tratamentul AP, pentru perioade lungi de timp, neproducând toleranță în terapia cronică.

Terapia combinată în AP. Monoterapia, numai cu nitrați, este adesea suficientă în terapia AP cronice stabile, cu accese rare. De multe ori însă angina cronică este mai severă (clasele III–IV) făcând necesară asociația de două tipuri de droguri antianginoase sau chiar triplă terapie.

Asociația relativ frecvent folosită este *nitrați + beta-blocante*. Întrucât nitrații cu acțiune prelungită produc relativ rapid toleranță, fiind necesară întreruperea administrării lor pentru minim 12 ore, asociația acestora cu beta-blocante cu acțiune prelungită (atenolol, metoprolol) poate oferi protecție în timpul orelor fără nitrați (de exemplu, în timpul nopții). În plus, cele două grupe de medicamente au acțiuni complementare: nitrații previn sau reduc dilatația cardiacă indusă de beta-blocare, iar aceştia din urmă previn tahicardia indusă reflex de vasodilatația indusă de nitrați.

Asociația nitrați + blocante de calciu este mai rar folosită, având în vedere efectele comune vasodilatatoare și de scădere a TA. Dacă este necesar, se pot asocia nitrații cu diltiazem sau verapamil.

Combinația beta-blocante + blocante de calciu este larg folosită pentru unele efecte complementare. Eficiența antianginoasă a asociației nu este ferm stabilită. În general se asociază un beta-blocant cu nifedipină (sau altă dihidropiridină) sau eventual cu diltiazem. Combinația beta-blocant + verapamil poate produce bradicardie severă, bloc atrio-ventricular sau insuficiență cardiacă.

Tripla terapie la pacienții cu angină pectorală severă este relativ frecvent folosită, dar nu apare mai activă decât dubla terapie. În plus poate induce efecte adverse, greu controlabile. În general pacienții anginoși, la care se prescrie triplă terapie, au mai degrabă nevoie de angiografie coronară și o procedură de revascularizare.

Tratamentul anginei stabile în legătură cu alte condiții patologice. Mulți pacienți cu angină stabilă au alte afecțiuni concomitente, ceea ce face ca unele medicamente antianginoase să fie superioare sau mai sigure decât alte clase de droguri. În tabelul XIII sunt rezumate câteva din aceste condiții patologice și medicamentele antianginoase recomandate, în afara nitraților care au contraindicații foarte limitate.

TRATAMENTUL DE REVASCULARIZARE

Revascularizarea miocardică (coronară) pentru AP și alte forme de CI a apărut ca o alternativă eficientă de tratament în ultimii 20 de ani, după ce Sones (în jurul anului 1960) a introdus coronarografia, ca metodă de explorare coronară curentă. Imaginarea unor metode alternative nemedicale în tratamentul AP (și CI) a rezultat din: 1) incapacitatea tratamentului general și farmacologic optim de a controla angina și ischemia miocardică, la un număr important de bolnavi; 2) severitatea modificărilor morfologice coronare demonstrate coronarografic și evolutivitatea lor cu toată terapia medicală; 3) gravitatea sindroamelor coronariene acute, survenite relativ imprevizibil, pe leziunile coronare stenozante; 4) prognosticul relativ sever al bolii coronare numai prin tratament medical. Astfel, un studiu de bază al lui Proudfit, cornfirmat și de cunoscutul studiu Framingham sau alte cercetări multicentrice, a arătat că supraviețuirea la 15 ani prin tratament medical este de 48% în cazul bolii unei singure coronare, de 28% în boala bivasculară, de 18% în boala trivasculară și

TABELUL XIII

Droguri alternative în AP (beta-blocante față de blocante de calciu) **în legătură cu unele condiții patologice**

Condiții patologice	*Antianginoase preferate (indicate)*
Aritmii cardiace	
Bradicardie sinusală sau bradiaritmie	Nifedipină
Tahicardie sinusală (nu prin insuficiență cardiacă)	Beta-blocante
Tahiaritmii supraventriculare	Verapamil sau beta-blocante
Aritmii ventriculare	Beta-blocante
Disfuncția ventriculară sau insuficiența cardiacă	Nifedipină. Uneori beta-blocante sub strictă supraveghere
HTA	Beta-blocante sau blocante de calciu
Arteriopatie periferică	Nifedipină
Bronhopneumopatie obstructivă cronică	Blocanți de calciu
Diabet zaharat	Blocante de calciu Beta-blocante selective
Hipertiroidism	Beta-blocante, eventual verapamil
Depresie	Blocante de calciu

numai de 9% în stenoza semnificativă de trunchi a arterei coronare stângi *(left main coronary artery).*

Prima metodă de revascularizare a fost cea chirurgicală; ea a fost imaginată și difuzată de Favaloro (1967) și rapid a devenit o metodă de tratament curentă în boala coronară (aprox. 200 000 intervenții pe an în SUA). Zece ani mai târziu, Gruentzig (1977) a introdus *angioplastia coronară cu balon,* care a devenit rapid metoda de tratament intervențional preferată chirurgiei, în multe cazuri de CI. Ambelor metode de bază li s-au adus înbunătățiri tehnice substanțiale, care le-au impus ca metode de tratament indispensabile – sau urgente – pentru o mare parte din bolnavii coronarieni.

Indicațiile generale de revascularizare rezultă din: a) severitatea simptomelor pacientului (dureri, eventual dispnee, aritmii etc.) care nu pot fi controlate de un tratament medical complex și care afectează semnificativ viața pacientului; b) prezența datelor care indică că bolnavul ar avea un prognostic mai bun prin revascularizare coronară decât prin tratament medical. Pentru a se ajunge însă la o indicație de revascularizare, bolnavului trebuie să i se efectueze o evaluare complexă (clinică, noninvazivă, invazivă) și decizia de revascularizare și tipul său (chirurgical sau cardiologic intervențională) pot fi precizate numai pe baza acestor date, în consult multidisciplinar.

Indicațiile de revascularizare se bazează pe:

– aprecierea gradului sau clasei de AP (clasificarea canadiană) și răspunsul său la tratamentul medical;

– prezența și severitatea probelor obiective de ischemie miocardică, evaluată prin teste de explorare noninvazive – inclusiv probe de stres;

– absența sau prezența disfuncției ventriculare (inclusiv gradul său), produsă de boala ischemică;

– distribuția și severitatea bolii coronare, apreciată coronarografic.

Obiectivele tratamentului de revascularizare, după care sunt judecate și rezultatele sale sunt:

– reducerea semnificativă sau suprimarea simptomelor (în special a durerii coronariene);

– reducerea sau eradicarea ischemiei miocardice și a consecințelor sale;

– reducerea *posibilității apariției unor evenimente coronare subsecvente* (angină, IMA, moarte subită);

– prezervarea sau ameliorarea funcției VS;

– creșterea speranței de viață.

Se vor prezenta pe scurt noțiuni generale privind indicațiile, complicațiile și rezultatele intervențiilor de revascularizare la bolnavii cu AP (vezi și capitolul „Angina instabilă).

Chirurgia de by-pass coronar cunoscută unanim ca CABG *(coronary artery by-pass grafting)* constă în anastomoza unui grefon venos – de venă safenă – între aorta ascendentă și una sau mai multe coronare stenotice, sub nivelul stenozei. Când este tehnic posibil, se utilizează cu rezultate superioare, artera mamară internă, în special pentru revascularizarea arterei descendente anterioare stângi. Grefonul realizat, aduce în artera coronară patentă sub stenoză, un debit sanguin adecvat, care elimină ischemia coronară anterioară. Intervenția chirurgicală se realizează sub circulație extracorporeală și măsuri speciale de cardioprotecție și are riscurile operatorii ale unei intervenții chirurgicale mari.

Indicațiile de revascularizare prin CABG sunt puțin restrictive, au relative variații la diferite echipe chirurgicale și cardiologice și se bazează pe datele semnalate anterior (vezi „Indicațiile de revascularizare“) și pe rezultatele pe termen mediu și lung, obținute în studiile multicentrice internaționale (CASS = *coronary artery surgery study;* ECSS = *european coronary surgery study;* VAS = *Veteran administration cooperative study*). În tabelul XIV sunt rezumate indicațiile curente pentru chirurgia coronară.

Pentru cardiologi și interniști, *selecția pentru tratament chirurgical se bazează pe indicatori clinici*, dar în special *pe indicatori funcționali (funcția VS) și coronarografici.*

Stenoza trunchiului arterei coronare stângi de cel puțin 50% sau stenoza proximală de cel puțin 70% a descendentei anterioare stângi, chiar la pacienți aparent asimptomatici, sunt indicații operatorii unanim acceptate, din cauza prognosticului sever sub tratament medical. Pacienții cu angină (ischemie) și boală bivasculară – cu stenoza descendentei anterioare stângi – sau boală trivasculară proximală, au indicații chirurgicale, indiferent de funcția VS. Prezența unei disfuncții ventriculare stângi semnificative (FE < 40%) este un indicator de prognostic independent, indiferent de tipul de tratament; totuși, pacienții cu AP și boală coronară bivasculară sau trivasculară și disfuncție ventriculară stângă beneficiază de CABG – sub aspectul prelungirii speranței de viață, în comparație cu tratamentul medical, întrucât disfuncția ventriculară se poate reduce postoperator.

Tipul de leziune coronară este important atât pentru chirurgia coronară cât și pentru PTCA. Există o clasificare acceptată (clasificarea ACC/AHA) în leziuni de tip A, tip B și tip C. Unele coronare sunt negraftabile din cauza supraetajării leziunilor stenozante, difuziunii leziunilor distale, lungimii stenozelor sau compromiterii circulației colaterale. De aceea, o parte din deciziile

TABELUL XIV

Indicații curente și contraindicații pentru chirurgia coronariană
(după F. D. Loop, în I. Hurst – 1994)

Indicații pentru CABG

Angina împiedicând activitatea zilnică și/sau dovada unei ischemii severe la testul de efort sau ECG de repaus.

Stenoza trunchiului arterei coronare stângi de cel puțin 50%.

Stenoza proximală de cel puțin 70% a arterei descendente stângi, împreună cu alte stenoze coronare majore sau semnificative.

Boală trivasculară de cel puțin 50%.

Stenoze multivasculare de cel puțin 50%, asociate cu afectare ventriculară stângă moderată sau severă.

Contraindicații pentru CABG

Vârstă avansată (75 ani?) cu debilitate marcată.

Fără angină sau ischemie.

FE < 30% sau simptome și semne de insuficiență cardiacă.

Artere coronare negraftabile.

Necomplianța pacientului sau lipsa de consens.

chirurgicale, mai ales privind numărul grefoanelor, se iau intraoperator, angiografia coronară reprezentând un indicator fidel, dar nu cu valoare absolută pentru chirurgia coronară.

Rezultatele chirurgiei coronariene sunt bune sau foarte bune, dar ele depind de corecta selecție și indicație operatorie și în egală măsură de experiența echipei care efectuează intervenția și o urmărește în perioada imediat postoperatorie.

Pentru echipele antrenate, mortalitatea operatorie și perioperatorie este de 1–3%, dar aceasta este mai mare în cazul disfuncției VS, stenozei trunchiului coronarei stângi, vârstei peste 65 ani. La 2,5% până la 5% din bolnavi se produce un IMA perioperator, de gravitate medie. Grefonul venos se poate tromboza în aprox. 10% din cazuri în primul an postoperator (chiar sub tratament anticoagulant) și apoi cu o rată de 2–3% pe an. Peste 75% din pacienți rămân fără dureri anginoase sau evenimente coronariene la 5 ani și aproape 50% la 10 ani. Recurența anginei pectorale este posibilă (2–4% pe an) din cauza evoluției bolii coronare pe alte artere (în special la fumători, diabetici, dislipidemici) sau prin ocluzia grefonului (tromboză precoce sau ateroscleroză pe grefon). Beneficiul semnificativ privește de asemenea speranța de viață (supraviețuirea) la 5 și 10 ani. Chirurgia este superioară tratamentului medical (prelungește supraviețuirea) la unele subgrupe de bolnavi anginoși sau chiar asimptomatici: stenoza de trunchi coronar stâng, boala tritronculară sau chiar bitronculară, cu atât mai mult cu cât există disfuncție ventriculară stângă. Nu există dovezi că tratamentul chirurgical în comparație cu cel medical, oferă uneori avantaj asupra duratei supraviețuirii la pacienții cu boală bivasculară (care nu include stenoza proximală a descendenței anterioare stângi) și la cei cu afectarea unui singur vas.

Problemele chirurgiei de revascularizare în boala coronară se pun însă în mod diferit în angina instabilă, la pacienții postinfarct, la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și miocard viabil sau la alte grupe de coronarieni, probleme care nu sunt abordate în acest subcapitol.

Angioplastia transluminală percutană coronară sau prescurtat **angioplastia coronară** (denumirea internațională PTCA = *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), deși a apărut mai târziu cu 10 ani ca metodă de revascularizare decât CABG, a devenit rapid metoda cea mai larg utilizată în tratamentul unor forme de AP și CI. În 1991 s-au efectuat numai în SUA 350 000 intervenții de revascularizare prin PTCA. *Metoda a devenit un adjuvant esențial al tratamentului medical și o alternativă la revascularizarea coronară chirurgicală.*

PTCA ca tehnică originală, folosește o sondă ghid (care este plasată la nivelul coronarei care trebuie dilatată) prin lumenul căreia se introduce o sondă de dilatare, cu balon, care este plasată la nivelul leziunii care urmează a fi dilatată. Gonflarea balonului sondei de angioplastie se face din exterior, cu o durată de 15–30 s și se poate repeta până la obținerea rezultatului produs.

Premiza teoretică a PTCA, dovedită de experiența cardiologilor intervenționiști, o constituie faptul că unele leziuni coronare stenozante sunt moi și pot fi aplatizate de către presiunea exercitată prin intermediul sondei cu balon gonflabil. O parte din leziuni însă pot fi fisurate odată cu dilatația, situație care poate constitui un risc imediat de tromboză sau disecție coronară.

Întreaga metodă de cardiologie intervențională se execută în laboratorul de hemodinamică și sub control cineangiografic. Este necesară prezența unei echipe antrenate, cu o experiență de minimum 200 PTCA anual și disponibilitatea permanentă a unei echipe de cardiochirurgi, care să poată interveni de urgență în cazul unui eșec al dilatației, cu necesitatea revascularizării chirurgicale. Dilatarea coronariană se consideră a fi un succes, dacă diametrul stenozei scade cu cel puțin 30% față de gradul inițial al stenozei – dar stenoza reziduală să fie sub 50% din diametrul vasului – iar gradientul de presiune de o parte și de alta a stenozei să fie sub 15 mmHg.

Selecția pacienților pentru PTCA se face în raport cu severitatea AP, cu existența obiectivă a ischemiei miocardice și cu un anumit tip de leziuni coronare (dovedite coronarografic), care permite o dilatare completă sau aproape completă.

Indicațiile de PTCA (vezi și „Angina instabilă“ și „Infarctul acut de miocard“) sunt multiple, și au crescut în măsura perfecționărilor tehnice și a experienței cardiologilor. În prezent se fac indicații în CI (în afara situațiilor de urgență) pentru pacienții asimptomatici sau puțin simptomatici, cu boală univasculară sau multivasculară. Ca și pentru CABG se folosesc criterii clinice, coronarografice și funcționale (dovada ischemiei miocardice și starea funcției ventriculare stângi). Precizarea tipului de leziuni coronare (A, B, C după criteriile ACC/AHA) sunt esențiale pentru selecția cazurilor pentru PTCA și rata succesului.

Leziunea coronară optimă pentru PTCA la pacienții cu AP cronică presupune: stenoza proximală „critică“ a unei singure artere coronare (dar nu ostială sau a trunchiului arterei coronare stângi), moale, necalcificată, scurtă (mai mică de 0,5 cm) și funcția VS normală sau aproape normală (FE > 40%).

În prezent, indicațiile pentru PTCA sunt împărțite în indicații general acceptate și indicații în curs de evaluare. În tabelul XV sunt prezentate după E. Braunwald (1992) indicațiile de PTCA adaptate după un raport de experți (1988).

TABELUL XV

Indicații pentru angioplastie coronară

Indicații general acceptate

AP cronică stabilă care nu răspunde la tratament medical sau angina instabilă:
1. Cu probe obiective de ischemie miocardică.
2. Cu funcție ventriculară stângă normală sau ușor redusă.
3. Cu stenoze coronare semnificative, cuprinzând una sau două artere coronare.

Indicații în evaluare

1. AP cronică stabilă care nu răspunde la tratament medical cu boală multivasculară.
2. IMA complicat cu angină instabilă sau șoc cardiogen.
3. Fără angină sau angină ușoară sub tratament medical, și cu stres test intens pozitiv.
4. Angină la pacienții cu ocluzie coronară recentă (sub 3 luni).
5. Angină după CABG.
6. Angină variantă documentată, sub terapie medicală, cu stenoză coronară fixă semnificativă.
7. Angină la pacienți inoperabili, cu risc înalt.

Contraindicații relative

1. Fără angină sau angină ușoară, dar fără evidența obiectivă a ischemiei miocardice.
2. Stenoză semnificativă a trunchiului arterei coronare stângi.
3. Stenoze coronariene cu diametrul mai mic de 50%.
4. Ocluzie coronară totală cronică, mai veche de 3 luni.
5. Disfuncție ventriculară severă (FE < 25%).

Selecția pacienților și tipul de leziune coronară, în afară de experiența și tehnica cardiologului, joacă un rol decisiv în succesul revascularizației prin PTCA. Rata primară de succes – cu dispariția durerilor și ameliorarea notabilă a ischemiei – este de aprox. 90%. Succesul trebuie apreciat însă și după rezultatele coronarografice postdilatație. La 5 ani, aprox. 79% din pacienții cu angioplastie coronară nu au evenimente coronariene, iar 97% sunt în viață. Aceste rezultate excelente sunt obținute în boala univasculară, cu ocluzie coronară subtotală, stenoză de lungime mică și funcție ventriculară normală.

Rezultatele favorabile imediate trebuie completate cu unele *complicații imediate* – relativ puține în angioplastia electivă (fără urgență): deces în jur de 1%, IMA 4–5%, necesitatea unei intervenții chirurgicale de revascularizare între 2,5–4%. Complicațiile imediate sunt rezultatul fisurii stenozei dilatate și consecutiv, trombozei coronare sau disecției coronariene.

Limitarea cea mai mare a PTCA o reprezintă restenoza coronară. Cu toate îmbunătățirile tehnice ale angioplastiei coronare și tratamentelor medicale folosite, rata restenozei variază între 25% și 35% (restenoza clinică 20–25% din cazuri, iar cea angiografică 30–35%). Restenoza se produce gradat în primele luni și este definitivă la 6 luni; după această perioadă este posibilă o rată de restenoză de 2% pentru următorii 5 ani. Reapariția durerilor anginoase și ischemiei miocardice la explorările neinvazive sunt indicatori ai restenozei; sub

raport coronarografic aceasta este definită de pierderea a cel puțin 50% din câștigul de dilatare obținut prin PTCA. Restenoza poate fi însă corectată printr-o nouă angioplastie coronară sau în extremis prin CABG.

Incidența mare a restenozei în PTCA, a condus la cercetarea unor *predictori de restenoză.* Cel mai important factor de restenoză îl reprezintă caracterul inadecvat al anginoplastiei inițiale: o stenoză reziduală > 50% sau un gradient de presiune > 20 mmHg, conduc la o rată de restenoză de peste 50%. Sunt de asemenea predictori de restenoză: AP recentă (sub 2 luni); boala multivasculară; localizarea leziunii în regiunea proximală a arterei descendente anterioare; stenoza cu lungime mai mare de 10 mm; hipercolesterolemie; diabet zaharat; continuarea fumatului.

Datele de morfologie au arătat că restenoza este un mecanism natural al vindecării vasculare după injuria produsă de angioplastie. Mecanismul vindecării la nivel coronarian este asemănător cu cel descris de Ross, în ipoteza „răspunsului la injurie“ prezentat la capitolul „Ateroscleroza“. Rezultă un proces proliferativ în parte diferit de leziunea de ateroscleroză, prin sărăcia în depozite extracelulare de colesterol liber sau de esteri ai acestuia și de celule spumoase și prin bogăția de matrice extracelulară, infiltrate cu macrofage și proliferare de celule netede musculare. Procesul biologic de restenozare, nu poate fi oprit de medicația disponibilă până în prezent, deși s-au încercat succesiv: anticoagularea, antiagregante plachetare, blocante de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie, antitrombotice noi etc.

În concluzie, tratamentul medical sau de revascularizare, prin PTCA sau CABG, are limite și indicații rezultate din multiplele studii internaționale controlate. Aplicarea metodelor de revascularizare presupune continuarea tratamentului medical și adaptarea sa la condițiile individuale ale pacientului.

Selecția pentru o variantă de tratament sau alta, care presupune individualizare, trebuie să țină seama de alegerea acelei metode terapeutice care prelungește viața bolnavului, ameliorează calitatea vieții și limitează cât mai mult posibilitatea unor evenimente coronare ulterioare. În raport cu aceste elemente, în tabelul XVI, adaptat după W. J. Rogers (1994) sunt sintetizate recomandările pentru CABG și tratament medical.

La PTCA clasică, s-au adăugat în ultimii ani **noi tehnici de revascularizare coronariană,** care își propun să reprezinte o alternativă la angioplastia coronară cu balon sau o metodă asociată acesteia.

Aterectomia coronară direcțională folosește o tehnică care excizează selectiv placa de aterom obstructiv, cu ajutorul unui cateter de aterectomie special (Simpson). Metoda de excizie este controlată și se speră ca injuria vasculară produsă, mai mică, să reducă riscul disecției, trombozei și restenozei. Rezultatele, limitate până în prezent, în comparație cu cele obținute prin PTCA, arată o rată de succes imediat mai mare în creșterea calibrului vasului, dar cu o rată de complicații imediate ușor mai mare; restenoza coronară mai puțin frecventă decât în PTCA, rămâne semnificativă. Metoda este încă în evaluare și are indicații în curs de precizare (de ex. stenozele ostiale și la bifurcațiile arteriale, leziunile excentrice, stenozele care nu se dilată adecvat prin PTCA).

Aterectomia coronară prin rotablație este o tehnică nouă care utilizează aterectomia printr-o freză specială (rotablator); aceasta pulverizează selectiv țesutul ateromatos fără a produce leziuni importante ale peretelui elastic

TABELUL XVI

Recomandări pentru tratament chirurgical sau medical în AP şi CI

Tratament chirurgical	*Tratament medical*
– Stenoză > 50% a trunchiului arterei coronare stângi – Boală trivasculară (tricoronariană) şi disfuncţie ventriculară (FE sub 40%) – Boală multivasculară cu stenoza proximală a descendentei anterioare stângi – Ischemie regională (spontană sau la test de efort), după infarct miocardic	– Pacienţi cu leziuni coronariene obstructive medii (< 60%), în special dacă se suspectează şi spasm coronar – Dureri toracice atipice pentru angină fără confirmarea ischemiei prin teste obiective – Stenoza trunchiului arterei coronare stângi < 50%, în special cu FE normală sau răspuns bun la terapia antianginoasă – Pacienţi cu CABG anterior şi dureri toracice, fără evidenţa obiectivă a ischemiei – Pacienţi cu disfuncţie ventriculară severă (FE < 20%) şi la care problema importantă este insuficienţa cardiacă mai mult decât ischemia miocardică

normal. Fragmentele ateromatoase pulverizate au un diametru sub 5 µm şi sunt captate de ţesutul reticulo-histiocitar. Tehnica pare în special indicată pentru stenozele ostiale, leziunile difuze sau calcificate, stenozele lungi. Rotablaţia poate fi completată, de excepţie, printr-o angioplastie cu balon la joasă presiune. Rata de restenoze pare mai mică, dar imediat apar mai frecvent spasm coronar şi infarct non Q. Metoda este de asemenea în curs de evaluare.

Angioplastia cu laser a căpătat o oarecare extensie în ultimii ani. Se folosesc sisteme (ELCA = *excimer laser coronary angioplasty*) care realizează excizia leziunii cu o injurie termală minimă a peretelui arterial adiacent plăcii. Se obţine o revascularizare a arterelor coronare total ocluzate, în special a stenozelor difuze lungi sau a stenozelor pe grefonul venos. Procedura cu laser poate fi urmată de o angioplastie cu balon. Indicaţiile angioplastiei cu laser urmează să fie definite în viitorul apropiat, dar metoda, fără să înlocuiască PTCA şi CABG, poate constitui o alternativă de revascularizare la pacienţii care nu beneficiază de cele două metode majore.

Stent-urile intracoronare (protezele) au intrat în practica cardiologici intervenţionale de mai mulţi ani, cu trei indicaţii majore: 1. tratamentul obstrucţiei acute coronare care urmează angioplastiei (de obicei prin disecţie coronară) pentru a menţine patenţa vasului; 2. prevenţia restenozei secundare după PTCA; 3. tratament primar al stenozei.

În prezent se folosesc multiple tipuri de stent-uri, diferite prin formă şi materialele utilizate: Medivent, Gianturco-Roubin, Palmaz-Schatz, Wiktor, stent-uri temporale, biodegradabile sau nonbiodegradabile etc.

Implantarea de stent-uri a adus noi probleme. Tromboza stent-ului, care se prezintă clinic ca un IMA, variază între 3–5% – pentru indicaţiile elective şi de 5–20% la pacienţii cu stent introdus în urgenţe. La acestea se adaugă tromboza subacută, întrucât materialele din care se confecţionează stent-urile sunt

trombogenice – ceea ce impune protocoale de anticoagulare, cu posibile complicații de sângerare, în special la sediul arterial.

Rezultatele implantării stent-urilor sunt foarte bune în tratamentul ocluziei coronare acute, care rămân principala lor indicație. Efectele pe restenoză sunt moderate, dar rata de restenoză este mai mică (aprox. 20%) față de PTCA. Noile tipuri de stent-uri polimerice – care conțin droguri antitrombotice sau care inhibă proliferarea intimă – sau cele care sunt utilizate numai temporar, pot aduce rezultate mai bune în revascularizarea coronară.

CAPITOLUL XVI

ANGINA INSTABILĂ

Prof. dr. L. GHERASIM

Definiţie. Angina instabilă (AI) este o formă de cardiopatie ischemică cu manifestări clinice de angină pectorală specială, modificări electrocardiografice şi biologice care traduc şi obiectivează ischemia miocardică, dar fără semne biologice de necroză.

Deşi definiţia enunţată apropie mai mult AI de angina pectorală (AP), totuşi datele morfologice şi fiziopatologice cunoscute în prezent ca şi datele clinice, electrocardiografice şi de explorare neinvazivă permit individualizarea ca un sindrom coronarian independent, situat între AP clasică şi IMA. *AI este o componentă importantă* şi independentă *a sindroamelor coronariene acute* sau sindroamelor ischemice acute.

Existenţa unei forme speciale de cardiopatie ischemică (CI) situată între AP stabilă şi IMA, precedând frecvent IMA sau evoluând rapid spre infarct a fost intuită clinic de aproape 45 ani şi această realitate clinică a fost denumită iniţial preinfarct, insuficienţă coronariană acută sau iminenţă de infarct. B. Theodorescu prin termenul de „iminenţă de infarct" (1947) a subliniat legătura clară dintre iminenţa de infarct şi IMA şi a individualizat diversele tipuri clinice ale acesteia. În ultimii 15 ani s-a impus termenul de AI, care este unanim acceptat.

AI este o situaţie clinică frecventă, impunând identificarea sa precisă şi internarea urgentă într-o unitate coronariană. În multe ţări, aproape 1/2 din cazurile internate în unităţile coronariene, sunt AI, care au nevoie de un diagnostic precis şi o terapie diferenţiată de urgenţă. Între 25% şi 40% din IMA sunt precedate de o AI, sub diversele sale forme clinice şi aprox. 10% din anginele instabile evoluează în scurt timp (ore, zile sau 1–2 săpt.) spre IMA sau moarte subită. Această evoluţie nefavorabilă de la AI spre IMA poate fi în parte oprită, dacă AI este rapid recunoscută şi corect tratată.

PATOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Datele morfologice, coronarografice şi coronaroscopice, au adus în ultimii ani elemente esenţiale pentru înţelegerea patologiei şi fiziopatologiei anginei instabile. Ele vor fi analizate pe scurt, mai multe informaţii găsindu-se în capitolele „Ateroscleroza" şi „Fiziopatologia ischemiei miocardice".

ATEROSCLEROZA CORONARĂ STENOZANTĂ ŞI FISURA PLĂCII

Studiile patologice la pacienţii care decedează subit după apariţia simptomelor de AI, arată prezenţa aterosclerozei coronare puţin diferită ca severitate de leziunile din AP stabilă. Numărul de vase cu stenoze semnificative (> 70% diametrul minim al stenozei), lungimea stenozei, structura plăcilor fibrolipidice sau cu „pool" lipidic, caracterul predominent excentric al stenozelor, proporţia de stenoze „critice" şi de stenoze „moderate" sunt asemănătoare sau cu diferenţe nesemnificative. Elementele caracteristice care deosebesc AI de AP stabilă sunt fisurile-rupturile întâlnite la nivelul plăcilor de aterom şi trombozele şi eventual hemoragiile la nivelul plăcii fisurate. Aceste fenomene se întâlnesc de excepţie în AP stabilă, dar sunt aproape constante în AI şi în IMA.

Fisura plăcii de aterom poate fi minimă, superficială, dar cel mai adesea este întinsă şi profundă, depăşind lamina elastică internă, realizând adevărate rupturi sau ulceraţii. Cel mai frecvent fisura plăcii se produce la marginea leziunii ateromatoase, proximal sau distal de stenoză, unde placa se uneşte cu peretele arterial normal (stresul circumferenţial este mai mare la acest nivel) sau fisura se constituie pe acoperişul fibroendotelial al plăcii, când acesta este foarte subţire. Tipurile de plăci în care se produc fisuri-ulceraţii sunt cel mai adesea plăcile ateromatoase fibrolipidice cu bogat „pool lipidic" extracelular, stenozele coronariene eccentrice şi mai rar cele circumferenţiale strânse şi plăcile de aterom cu neovase. Fenomenul fisurii plăcii tinde să se producă aşa cum au arătat-o studiile ultimilor ani, atât în plăcile de aterom care realizează stenoze critice, dar în egală măsură în cele moderat stenozante (scăderea diametrului aprox. 50%). Aceste elemente aparent deosebite de datele clasice se întâlnesc atât în AI, cât şi în IMA şi MS coronariană.

Patogeneza rupturii plăcii de aterom este incomplet explicată; foarte probabil intervin factori care ţin de structura şi morfologia plăcii şi factori hemoreologici. Astfel au fost invocaţi: 1. neovascularizaţia plăcii de aterom (inconstantă în plăcile fisurate); 2. macrofagele subintimale activate, care ar elibera proteaze şi TNF *(tumor necrosis factor)*; 3. vasospasmul coronar şi/sau brusca creştere a presiunii arteriale intraluminal; 4. stresul tensional circumferenţial şi forţele de forfecare, care sunt maxime la nivelul acoperişului plăcii cu stenoză eccentrică; 5. mişcările arterelor coronare mai rigide în timpul contracţiei cardiace. Oricare ar fi mecanismul, fisura-ruptura plăcii creşte – prin ea însăşi – severitatea obstrucţiei coronare, şi – mai important – declanşează o serie de factori dinamici (agregare plachetară, tromboză, vasomotricitate coronară), care împreună contribuie la ocluzie coronară intermitentă, precipitând declanşarea AI.

FACTORII DINAMICI AI OBSTRUCȚIEI

Agregarea plachetară. Fisura plăcii de aterom este o formă de injurie vasculară profundă, care expune conținutul plăcii și structurile mediei (colagen, fibre musculare netede, elastină anormală, grăsimi etc.) la fluxul sanguin. Ea are drept consecință modificarea geometriei vasului în zona de stenoză și o serie de procese, care încep cu agregarea plachetară.

În etapa inițială, după fisură, sângele pătrunde în interiorul plăcii fibrolipidice și printr-un proces complex de activare plachetară, se constituie un trombus plachetar intramural. Acesta poate rămâne ca atare sau poate crește în lumenul arterial. Trombusul plachetar este în această etapă neobstructiv, permițând un flux distal, cu prețul unei ischemii miocardice variabile.

Dovada activării plachetare în timpul AI este adusă de creșterea nivelelor circulante și urinare a produșilor de activare plachetari (beta tromboglobulină, factorul 4 plachetar, metaboliții tromboxanului) și identificarea trombilor plachetari în microvasele miocardice distal de leziunea aterosclerоasă ulcerată, semnalați în accidentele ischemice acute. Agregatele plachetare la nivelul plăcii fisurate pot reduce fluxul coronar printr-un efect oclusiv direct sau prin eliberarea unor mediatori umorali (serotonină, tromboxan), care, în absența efectului vasodilatator al endoteliului normal (EDRF) pot produce vasoconstricție. În plus, embolii plachetari pot juca un rol în producerea ischemiei, infarctului sau a tulburărilor de ritm și de conducere.

Tromboza coronară. Agregarea plachetară la nivelul plăcii fisurate poate fi urmată de activarea coagulării și constituirea unui trombus roșu, cu obstrucție coronară de diverse grade. Trombusul este format predominent dintr-o rețea de fibrină în care se găsesc numeroase eritrocite și puține plachete sanguine. El poate obstrua complet lumenul coronar, producând oprirea fluxului sanguin și necroză miocardică (infarct acut) sau poate fi incomplet, cu circulație colaterală relativ eficientă, realizând numai ischemie severă (angină instabilă).

Implicarea trombozei în patogeneza AI este în prezent bine argumentată. Studiile angiografice identifică defecte de umplere intraluminale, indicative de tromboză coronară, la peste 50% din persoanele cu AI. De asemenea studiile morfologice confirmă marea prevalență a trombușilor intraluminali și/sau intraintimali, la nivelul plăcii (50–80%) în sindroamele coronariene acute. Aceste date sunt evidente și la angioscopia coronară.

Rolul trombozei coronare în AI este probat indirect de creșterea nivelelor urinare și circulante a markerilor fibrino-formării (fibrinopeptidul A), precum și de efectul benefic al medicației anticoagulante și în unele cazuri a celei trombolitice, în reducerea ischemiei sau evitarea constituirii infarctului.

Mecanismele agregării plachetare și trombozei la nivelul plăcii fisurate sunt dependente de 3 factori majori: 1. substratele locale arteriale și interacțiunea lor cu factorii plachetari și ai coagulării; 2. reologia fluxului sanguin; 3. factorii sistemici.

Evenimentul inițial în procesul trombotic este adeziunea plachetară. După fisura plăcii, conținutul său este expus la plachetele circulante, ducând la adeziunea plachetelor la colagenul fibrilar și matricea de elastină, prin interacțiunea factorului von Willebrand cu un receptor plachetar glicoproteic (I b și posibil I a). În eventualitatea unei injurii vasculare mai profunde, adeziunii plachetare

îi urmează nemijlocit agregarea plachetară (interacţiunea plachetelor între ele) şi activarea coagulării.

Agregarea plachetară este rezultatul expunerii unui alt tip de receptor glicoproteic plachetar (II B, III A), la fibrinogen, factorul von Willebrand şi fibronectină. Procesul de agregare se însoţeşte de eliberarea de ADP (acţiune de adeziune agregare plachetară), PDGF (factor de creştere derivat din plachete), FP_4 (factor procoagulant), tromboxan (vasoconstrictor şi proagregant), serotonină (vasoconstrictor).

Procoagulanţii derivaţi din plachete, ca şi efectul procoagulant al factorului tisular elaborat de la nivelul plăcii, activează cascada coagulării ducând la formarea de trombină. La rândul său trombina duce la formarea de fibrină, intensifică agregarea plachetară şi astfel contribuie la formarea şi stabilirea trombusului plachetar şi a celui fibrinohematic. Intensitatea şi durata răspunsului trombotic pot fi modulate de factorii reologici (gradul şi tipul stenozei) şi factorii procoagulanţi şi fibrinolitici (locali şi sistemici).

Spasmul şi vasomotricitatea coronară. Vasomotricitatea coronară joacă un rol esenţial în producerea unei obstrucţii coronare variabile după fisura plăcii de aterom. În mod normal endoteliul vascular modulează tonusul vaselor coronare prin eliberarea atât de substanţe vasodilatatoare, cât şi vasoconstrictoare. Astfel, vasodilataţia este mediată prin EDRF/NO, prostaciclină, dar mai produc vasodilataţie: acetilcholina, bradikinina, serotonina, ADP, PAF, trombina. Vasoconstricţia este produsă în principal de tromboxan şi endotelină. În arterele aterosceroase se constată însă un răspuns exagerat la stimuli vasoconstrictori şi un răspuns paradoxal vasoconstrictor la stimulii care în mod normal sunt vasodilatatori. Hiperreactivitatea celulelor musculare netede în ateroscleroză reflectă disfuncţia endotelială (deficit de eliberare de EDRF/NO şi eliberare excesivă de endotelină). Formarea de trombină locală, TxA_2 sau a altor substanţe eliberate prin agregarea plachetară, contribuie suplimentar la vasoconstricţie în prezenţa disfuncţiei endoteliale. Astfel, chiar modificări moderate ale tonusului vasomotor pot reduce semnificativ fluxul sanguin coronar, atunci când se suprapun pe o stenoză coronară critică şi/sau eccentrică.

Spasmul coronar poate fi mediat nu numai umoral, dar şi prin stimularea alfa adrenergică, aşa cum se produce în angina variantă.

În rezumat, angina instabilă rezultă din tromboză incomplet obstructivă la nivelul plăcii de aterom fisurate. Trombusul este de obicei labil, producând numai obstrucţie vasculară temporală. La ruptura plăcii se adaugă alte mecanisme – tranzitorii – care contribuie la reducerea fluxului sanguin: vasoconstricţia mediată umoral şi alterarea mecanismelor vasodilatatoare datorită disfuncţiei – leziunii endoteliale. Astfel, episoadele ischemice în AI se produc prin reducerea tranzitorie a fluxului coronar, prin interacţiunea între stenoza coronară fixă şi factorii dinamici ai ocluziei coronare (trombus plachetar şi roşu, vasomotricitate).

Aceste elemente fiziopatologice explică de ce la majoritatea pacienţilor cu AI, episoadele ischemice sunt frecvente şi se produc în general în repaus, fără o creştere prealabilă a necesităţilor miocardice de O_2, aşa cum se întâmplă în AP stabilă.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al AI este bine individualizat şi cuprinde câteva tipuri clinice particulare:

1. *Angina „de novo" sau angina cu debut recent:* este angina de efort sau de repaus, apărută de câteva zile sau săptămâni (maxim 30 zile) la o persoană fără istoric coronarian. Este de obicei o formă de AI neglijată şi care evoluează frecvent spre IMA. Angina „de novo" foarte probabil traduce clinic apariţia unei complicaţii a plăcii de aterom.

2. *Angina agravată sau crescendo:* este AP cu accese dureroase mai numeroase sau mai intense sau cu durată mai prelungită, apărând la eforturi mai mici sau în condiţii psihoemoţionale speciale. Intensificarea simptomelor ischemice şi răspunsul mai tardiv sau inconstant la nitroglicerină, la o persoană cu AP stabilă, marchează trecerea la AI.

3. *Angina de repaus sau angina spontană*, apărând la o persoană cu AP stabilă sau fără trecut coronarian. Durerile de repaus sunt adesea nocturne, sunt mai prelungite sau mai intense şi nu au factor evident declanşant. Pentru a fi considerată drept AI, angina de repaus trebuie să fie repetată, în ultimele zile, şi să reprezinte, la un vechi anginos, modificarea „pattern"-ului anginei. Adesea angina de repaus este expresia unei boli coronare trivasculare.

4. *Angina precoce post infarct:* ea este definită de reapariţia durerilor coronariene, după câteva zile sau săptămâni (sub 30 zile) de la un IMA, stabilizat din punct de vedere clinic şi hemodinamic. Acest tip de AI este expresia, foarte probabilă, a apariţiei unei ischemii miocardice în alt teritoriu decât cel al infarctului recent, prin afectarea severă a unui alt ram coronar.

5. Mulţi autori încadrează *angina variantă* (angina Prinzmetal) în angina instabilă, având în vedere posibile evoluţii către IMA şi moarte subită.

Individualizarea celor 4–5 tipuri de AI nu este totdeauna uşoară pentru că există oarecare suprapuneri: angina cu debut recent (de novo) poate fi rapid progresivă sau să se prezinte cu dureri de repaus; angina de repaus marchează frecvent agravarea unei AP stabile (de efort), dar poate fi şi o angină variantă. De asemenea, mulţi pacienţi cu AP stabilă, au variaţii importante în toleranţa la efort, în raport cu orarul zilei, temperatură, programul de masă. Asemenea aspecte nu trebuie privite ca manifestare de angină instabilă. Cu toate aceste elemente, orice tip de angină recentă sau orice tip de angină care-şi agravează frecvenţa acceselor, durata şi severitatea, trebuie apreciată ca AI, întrucât ea poate anunţa un infarct iminent sau mai rar moarte subită coronariană.

Examenul fizic la persoanele cu AI este frecvent normal, dacă el se efectuează în afara acceselor dureroase. Sunt adesea prezenţi unul sau mai mulţi factori de risc coronarian, HTA esenţială, semne şi/sau simptome de ateroscleroză periferică sau cerebrovasculară, elemente clinice de patologie asociată care ar putea favoriza apariţia AI (anemie, boală pulmonară cronică cu insuficienţă respiratorie, hipertiroidie etc.). Se pot găsi însă date clinice care atestă existenţa unei boli coronare, eventual agravate: galop ventricular, insuficienţă mitrală telesistolică (ischemică), semne de insuficienţă cardiacă manifestă.

Ansamblul datelor clinice sugerează de obicei existenţa unei AI, dar nu poate exclude, în toate cazurile, IMA.

EXPLORĂRI

Electrocardiograma. Electrocardiograma este de importanță esențială sub aspect diagnostic și prognostic. Ea atestă, de regulă, existența unei ischemii miocardice, stabilește în mare severitatea sa și exclude existența unui IM acut cu manifestări dureroase netipice. Valoarea diagnostică a ECG crește dacă traseele sunt urmărite dinamic (fig. 1, 2), dacă se pot face comparații cu înregistrări anterioare și dacă înregistrările se efectuează în timpul episoadelor dureroase. O electrocardiogramă normală, repetată, face improbabil diagnosticul de AI, deși se pot găsi aspecte normale ECG (în afara crizelor dureroase) în angina de novo și în angina variantă (AV).

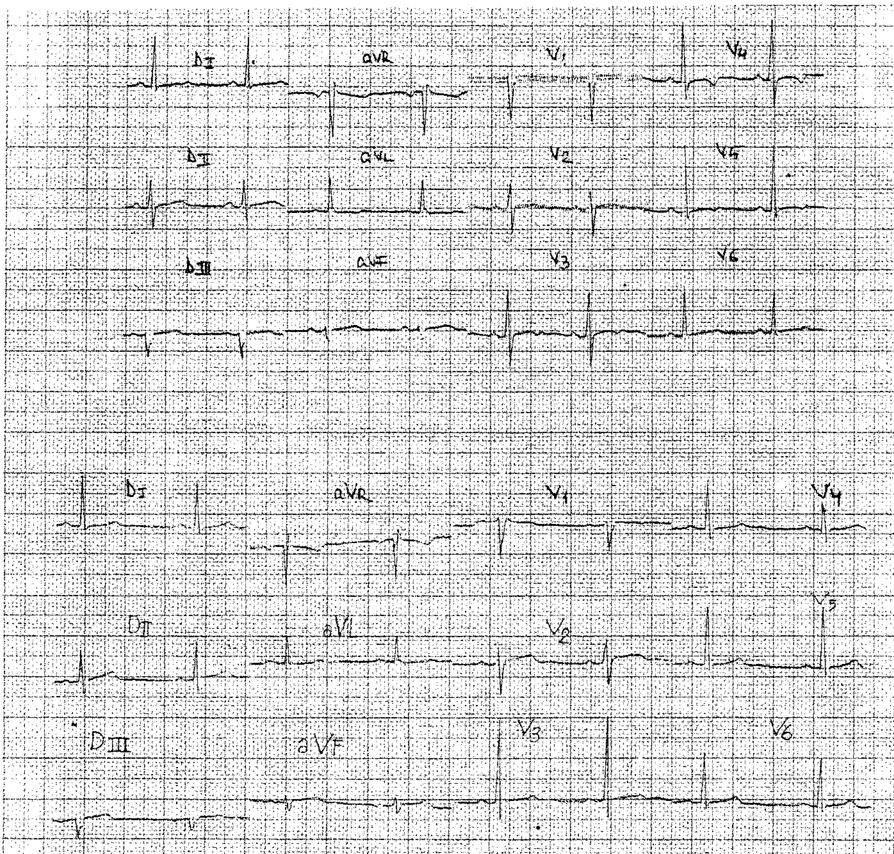


Fig. 1. – Electrocardiogramă urmărită în dinamică în AI.
A. ECG la internare, dureri anginoase repetate, de repaus, apărute de 7 zile. Modificări de undă T (aplatizare sau negativare în V_1–V_5). *B.* ECG după 7 zile la încetarea acceselor anginoase. Modificările de undă T din precordiale, dispărute: aspect ECG morfologic normal.
Concluzie: angină instabilă cu modificări ECG regresive.

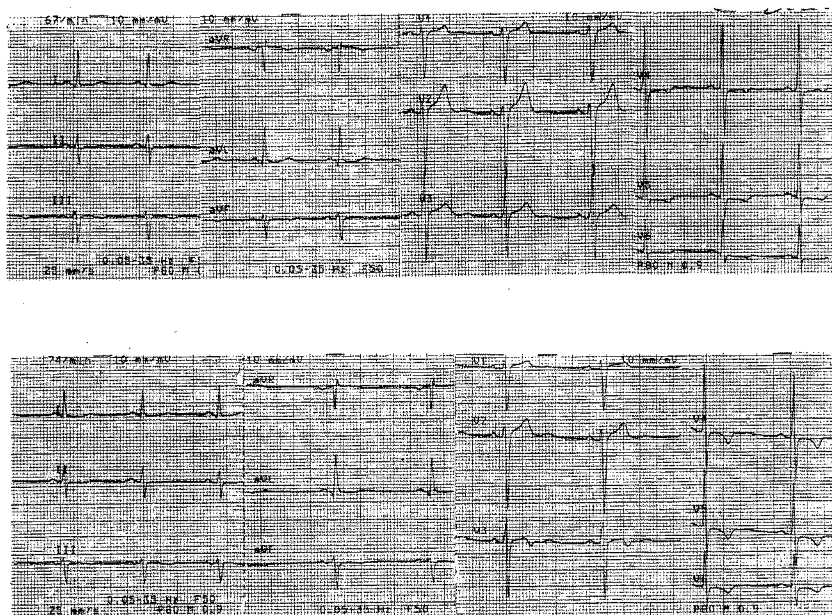


Fig. 2. – Electrocardiogramă urmărită în dinamică la bolnav cu AI şi dureri progresive sub tratament medical.
A. ECG la intervale: uşoară subdenivelare de segment în ST în V_5–V_6, şi unde T cu negativare unică în V_4–V_5. *B.* ECG după 3 zile (continuarea durerilor de repaus). Discrete subdenivelări de seg. ST în D_I, aVL, şi unda T ischemice progresive în V_3–V_6.
Concluzie: angină instabilă cu modificări ECG progresive.

Modificările undei T sunt mai puţin specifice pentru ischemie miocardică decât subdenivelarea sau supradenivelarea seg. ST, dar sunt frecvent întâlnite în AI. Se pot găsi unde T negative, simetrice, cu aspect ischemic, în mai mult de 2 derivaţii: unde T ample şi ascuţite (ischemie subendocardică); unde T aplatizate sau modificate faţă de trasee anterioare sau chiar „pseudonormalizate". Uneori modificări ale seg. ST şi/sau undei T se asociază cu prelungirea intervalului QT, tot de origine ischemică.

Înregistrarea electrocardiografică prelungită (Holter) sau monitorizarea în unitatea coronariană, evidenţiază subdenivelări tranzitorii ale seg. ST (cu durata de minute sau zeci de minute), în afara durerilor la aproape 1/2 din bolnavii cu AI, expresie a unor episoade de ischemie silenţioasă. Aproape 80% din episoadele ischemice înregistrate la Holter, sunt silenţioase. Prezenţa şi mai ales durata lor prelungită constituie elemente de prognostic nefavorabil.

Monitorizarea Holter pare să fie mai sensibilă, decât modificările seg. ST la ECG convenţională, în predicţia unei evoluţii nefavorabile. Ea poate fi folosită şi pentru evaluarea bolnavilor înainte de externare, stratificând bolnavii

în grupul cu indicație de angiografie și revascularizare (persistența episoadelor ischemice silențioase) și grupul cu indicații de terapie medicală.

Aritmii în special ventriculare, dar și bloc de ramură tranzitor, se pot găsi la pacienții cu AI monitorizați electrocardiografic. Aritmiile ventriculare se pot însoți de sincopă, situație care sugerează existența unei angine Prinzmetal.

Modificările electrocardiografie de fază terminală din AI sunt dinamice, de obicei regresive în zile și nu se însoțesc de unde Q patologice recent apărute. Pot fi prezente unde Q vechi, sechelă a unui infarct miocardic, cunoscut sau ignorat. Urmărirea de mai multe ori pe zi a ECG, poate releva atenuarea modificărilor ischemice în 3–5 zile sau accentuarea lor, sugerând evoluția către IM acut – non Q.

Explorări paraclinice standard. Ca pentru orice bolnav coronarian se vor efectua: radiografie toracică, glicemia, nivelul colesterolului și al trigliceridelor, testele uzuale de inflamație. Nivelul enzimelor miocardice arată de regulă valori normale – deosebind fundamental AI de IMA – non Q, dar creșteri moderate, până la de 2 ori valorile normale, se pot întâlni și în AI. Dacă modificările enzimatice, chiar limită, se asociază cu semne ECG ischemice recente, persistente sau progresive, atunci diagnosticul mai probabil este de IM – non Q.

Evaluarea pacienților cu AI se face în majoritatea cazurilor prin ECG standard și eventual monitorizare Holter. Urmărirea evoluției clinice și electrocardiografice sub tratament intensiv poate da indicații pentru o explorare suplimentară, mai frecvent prin coronarografie sau (mai rar) prin probe de efort sau alte metode de identificare a ischemiei miocardice (vezi „Angina pectorală"). În general, se preferă o explorare suplimentară (noninvazivă sau invazivă) după câteva zile de la stabilizarea manifestărilor ischemice. Un algoritm de explorare în AI se găsește în fig. 3.

Testul de efort ecg are indicații în primul rând la persoanele cu episoade dureroase sugerând AI, dar cu ECG repetat normal. O subdenivelare semnificativă a seg. ST (⩾ 1 mm) sugerează în aceste condiții prezența unei afectări coronare, iar un traseu ECG strict normal la efort maximal pledează împotriva prezenței unei afectări coronare importante. Testul de efort este evident contraindicat la pacienții cu dovada clinică și/sau ECG a unei ischemii miocardice (active), dar odată episoadele dureroase rezolvate, el poate fi extrem de util (ca în AP stabilă) în selecția bolnavilor pentru coronarografie și eventual revascularizare.

Mulți autori recomandă pentru bolnavii cu AI care au răspuns la tratament medical, efectuarea unor teste de efort (ECG sau ECO) sau a unei scintigrame miocardice cu Ta-201. Dacă aceste teste sunt intens pozitive pentru ischemie miocardică, atunci coronarografia și ventriculografia trebuie efectuate relativ rapid.

Coronarografia este relativ frecvent indicată în AI, uneori de urgență, mai ales după stabilizarea episoadelor ischemice, deși diagnosticul de AI se bazează pe criterii clinice și electrocardiografice. Ea se efectuează pentru aprecierea

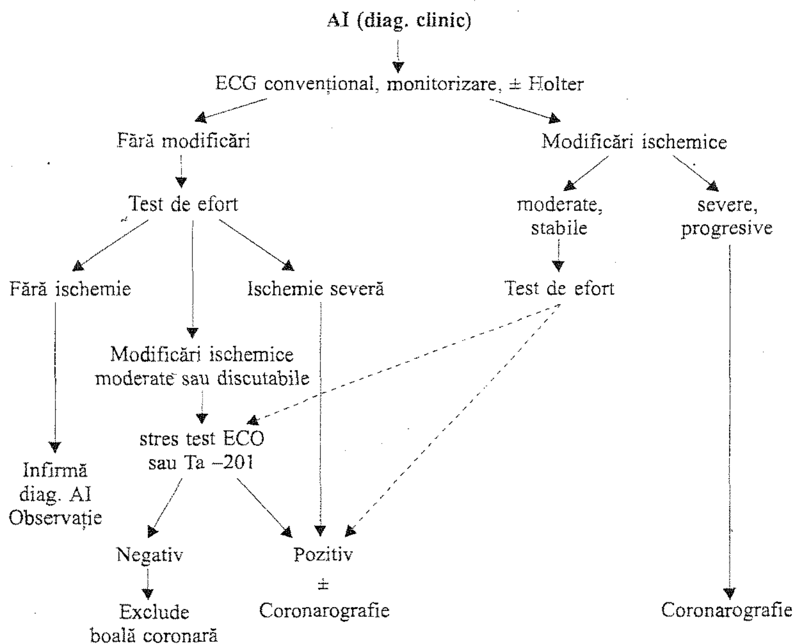


Fig. 3. – Algoritm de explorare în AI.

unei indicații de revascularizare, în special la bolnavii care nu răspund la tratament corect sau au probabilitatea unei afectări coronare severe.

Informațiile furnizate de coronarografie – de regulă combinate cu ventriculografie – privesc: sediul, tipul și severitatea leziunilor stenozante coronare; numărul de vase mari afectate; prezența trombușilor coronari; existența circulației colaterale; date privind contractilitatea și performanța VS. Studiul coronarografic în AI a adus informații esențiale privind fiziopatologia acestui sindrom și prezența fisurii-ulcerării plăcii de aterom, ca mecanism fundamental care inițiază ischemia miocardică.

În general, pacienții cu AI au o extensie a leziunilor coronare similară cu cea întâlnită în AP stabilă. Unele diferențe sunt însă semnificative, în raport cu tipul clinic de AI. Astfel, în angina precoce post IM se găsește o incidență mai mare a bolii coronare multivasculare, pe când în angina cu debut recent, aproape 1/2 din bolnavi au o stenoză coronară semnificativă pe un singur vas coronar important. Într-un studiu clasic (Veteran Administration) boala coronară a fost univasculară la 18% din cazuri, bivasculară la 25% și trivasculară la 46%. Arteriografia coronară poate arăta vase normale la 10–15% din cazurile de AI, ceea ce sugerează că mecanismele vasospastice sau afectarea vaselor mici joacă un rol relativ important în producerea ischemiei miocardice recurente.

Tipul de leziuni stenozante semnificative (cu reducerea a mai mult de 50% din lumenul coronar) este în bună parte diferit de cel întâlnit în AP stabilă; astfel, în peste 70% din cazuri se întâlnesc stenoze eccentrice cu margini neregulate, sau stenoze cu multiple neregularități, care foarte probabil reprezintă ulcerații ale plăcii de aterom sau trombi nonoclusivi. În AP stabilă sunt mai frecvente stenozele concentrice sau stenozele eccentrice cu margini netede, regulate.

Existența trombilor intracoronari, incomplet sau mai rar complet oclusivi în AI, poate fi evidențiată coronarografic – prin decelarea unui defect de umplere radiotransparent, bine circumscris, situat de regulă la nivelul unei leziuni de stenoză eccentrică.

Detectarea angiografică a trombilor coronari poate fi confirmat și prin angioscopie coronară. Tromboza intraluminală s-ar întâlni la 43% din bolnavii cu AI – dacă explorarea se efectuează în primele 24 ore de la spitalizare, dar numai la 21% dacă explorarea se efectuează după câteva zile de tratament și dispariție a durerilor. Fenomenul scăderii în scurt timp a incidenței trombozei coronare este similar cu cel întâlnit în IM acut. Bolnavii cu AI care au tromboză coronară sau leziuni multivasculare, au prognostic mai sever (IMA, deces) dacă nu se tentează proceduri de revascularizare.

Ventriculografia, efectuată odată cu coronarografia, arată date similare cu cele întâlnite în AP stabilă. În timpul episoadelor de ischemie acută pot apărea zone de asinergie sau dissinergie ventriculară, care dispar rapid după administrarea de nitroglicerină, dar pot persista și câteva ore *(stunned myocardium)*. La fel ca în accesele de AP stabilă, în AI pot fi prezente: scăderea volumului-bătaie și a FE, creșterea PTDVS și a presiunii de umplere. Disfuncția ventriculară stângă persistentă după încetarea episoadelor ischemice poate dispărea după revascularizarea miocardică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Angina instabilă trebuie diferențiată de angina pectorală stabilă, de IMA sau de alte condiții cardiace sau extracardiace care produc dureri precordiale (vezi „Diagnosticul diferențial al AP").

Diferențierea AP de AI se face pe date clinice. Separarea celor două tipuri de cardiopatie ischemică este necesară, fiindcă AI are terapie, modalități de explorare și prognostic diferite de AP cronică stabilă.

Relativ greu de diferențiat este AI de IMA și în special de infarctul-non Q. Datele clinice pot fi asemănătoare, dar durata durerilor și intensitatea lor nu sunt parametrii absoluți; astfel pot fi forme de AI cu durata durerilor de peste 1 oră și IMA cu durere atenuată, sub 1 oră. Diferențierea între IMA și AI se face pe baza urmăririi seriate a ECG și a determinărilor succesive a enzimelor miocardice. În AI, modificările ECG ischemice sau ischemo-lezionale sunt regresive în câteva zile și nu se însoțesc de creșteri enzimatice (CPK, SGOT) sau acestea cresc foarte puțin, pe când în IM-non Q semnele electrice sunt persistente sau progresive, iar nivelul enzimelor miocardice realizează o curbă dinamică caracteristică. Confuzia inițială posibilă între AI și IMA nu are o importanță deosebită, ambele condiții patologice impunând o atitudine terapeutică inițială similară.

TRATAMENT

Tratamentul AI a suferit modificări substanțiale în ultimii ani. El trebuie să fie un tratament urgent, specializat și cu posibile schimbări rapide de decizii, de la un tratament medical, relativ codificat, la o terapie agresivă de revascularizare. Tratamentul trebuie să țină seama de factorii fiziopatologici care stau la baza AI: factorii reversibili în raport cu placa de aterom „instabilă", adeziunea - agregare plachetară, tromboza coronară incompletă și spasmul coronar – și factorii nereversibili – stenoza coronară.

Obiectivele tratamentului sunt: 1) abolirea episoadelor de ischemie miocardică (dureroase sau silențioase); 2) prevenirea dezvoltării IMA și a decesului (adesea subit); 3) controlul și eliminarea factorilor de risc, în vederea ameliorării prognosticului pe termen lung. Aceste obiective pot fi realizate prin măsuri medicale, de cardiologie intervențională sau chirurgicale.

Tratamentul general. Bolnavii cu diagnosticul clinic de AI trebuie internați *inițial într-o unitate coronariană și supravegheați și tratați ca pentru IM* iminent. Repausul la pat, prinderea unei linii venoase sigure în vederea administrării drogurilor, monitorizarea ECG și a TA, eventual administrarea de O_2 – dacă durerile coronariene sunt subintrante sau există hipoxemie de altă cauză – tratamentul anxietății și al stresului psihoemoțional (diazepam, hidroxizin) sunt măsuri imediate și eficiente. Dacă durerile anginoase sunt mai intense, se pot administra doze mici de morfină i.v. (2–4 mg la 15–30 min.) sau alte antialgice. Este necesar de la început să se facă o evaluare diagnostică rapidă în vederea excluderii IMA și a identificării unor condiții patologice care pot fi responsabile de creșterea MVO_2 (anemie, infecție, febră, tahiaritmii, hipoxemie de cauză respiratorie etc.) și care trebuie tratate prin măsuri specifice.

Tratamentul medical folosește medicație antiischemică, medicație anticoagulantă și/sau antiplachetară și, discutabil, medicație trombolitică. De obicei se folosesc 2–3 grupe de medicamente, în diverse asociații și, excepțional, monoterapie.

Nitrații, sub diverse forme, reprezintă medicația de bază și inițială în AI. Ei previn recurența durerii și a ischemiei silențioase, ameliorează funcția ventriculară regională și globală și foarte probabil previn constituirea necrozei miocardice. Se începe de regulă cu administrarea de nitroglicerină în perfuzie, în doze începând cu 10 mcg/minut, care se pot crește până la 100–120 mcg/min. Ritmul perfuziei trebuie astfel adaptat încât TA să nu scadă sub 100–110 mmHg și frecvența cardiacă să nu crească peste 100/min. După 24–36 ore, se trece la administrarea de nitroglicerină transdermică (5–10 mg, de 1–2 ori pe zi) sau de nitrați cu acțiune prelungită (isosorbid mononitrat sau dinitrat de isosorbid 4–80–120 mg/zi). Durata tratamentului cu nitrați este de minimum câteva săptămâni sau până la stabilizarea manifestărilor ischemice (vezi tratamentul anginei pectorale). Două probleme speciale le ridică tratamentul cu nitrați: a) este de preferat ca pentru administrarea în perfuzie i.v. a nitroglicerinei să nu se folosească pungi de plastic, întrucât drogul este în parte absorbit

de plastic, reducându-se astfel eficiența sa; b) toleranța la nitrați se dezvoltă rapid (la 24 ore de administrare i.v. sau per orală continuă). Aceasta impune administrarea discontinuă per os a nitraților și asocierea cu altă medicație antiischemică. *Betablocantele*, larg utilizate în AP stabilă, prin efectul lor de reducere a MVO_2, sunt privite mai nuanțat în AI. Reținerile rezultă din faptul că în unele tipuri de AI, cu dureri de repaus, intervine coronarospasmul (de ex. în angina variantă), care poate fi accentuat de betablocante; de asemenea în AI, majoritatea episoadelor de ischemie miocardică nu sunt precedate de creșterea TA și a frecvenței cardiace și deci a MVO_2, fenomene care pot fi atenuate de betablocante. Cu toate aceste limite, după excluderea cazurilor contraindicate (prin boală cardiacă sau extracardiacă), betablocantele sunt extrem de utile în AI, în special în asociație cu nitrați sau/și blocante de calciu. Se pot întrebuința propranolol (80–120 mg/zi), metoprolol (100–200 mg/zi), atenolol (100–200 mg/zi), acebutolol (400–800 mg/zi) sau orice alt betablocant selectiv sau neselectiv, cu excluderea celor cu acțiune parțială agonistă. De obicei nu se folosesc betablocante în administrare i.v., ca în unele cazuri de IMA. Dozele folosite trebuie să scadă frecvența cardiacă între 50–60/min. Betablocantele sunt indicate în special în AI cu tahicardie sinusală prin stare hiper-adrenergică (dar nu prin insuficiența VS), în AI asociată cu HTA sau cu tahiaritmii care răspund la această clasă de droguri.

La bolnavii la care AI s-a dezvoltat sub tratament cronic cu betablocante, acestea nu vor fi întrerupte, existând riscul fenomenului de rebound.

În ultimul timp se folosește esmololul, a cărui acțiune dispare rapid, după întreruperea administrării sale (timp de înjumătățire 9 min), condiție utilă într-o situație limită de contraindicații de betablocante.

Eficiența betablocantelor, în asociație cu nitrați și/sau blocante de calciu este relativ bună și se exprimă în primul rând prin reducerea episoadelor ischemice (simptomatice sau silențioase) și prin ameliorarea condițiilor hemodinamice.

Blocantele de calciu reprezintă a treia linie de medicație antiischemică în AI, mai ales în asociație cu betablocante și/sau nitrați. Folosirea blocanților de calciu ca monoterapie reprezintă o situație rară: de elecție în angina variantă (Prinzmetal). În practică sunt folosite verapamilul, diltiazemul și nifedipina cu eficacitate aproximativ similară, dar sensibil mai bună a diltiazemului în angina pectorală precoce post infarct. Nifedipina, în monoterapie, uneori agravează durerile anginoase – probabil prin fenomen de furt. Blocantele de calciu folosite singure în AI, nu s-au dovedit a preveni dezvoltarea IMA și reduce mortalitatea.

De regulă, blocantele de calciu se folosesc în asociație cu betablocante și/sau nitrați. Eficiența nifedipinei (30–60 mg/zi), diltiazemului (180–240 mg/zi), verapamilului (160–320 mg/zi) par a fi similare și alegerea se face în raport cu condiția individuală a bolnavului.

În formele severe de AI, cu ischemie recurentă, asociația nitroglicerină i.v. + betablocant + blocant de calciu (nifedipina) reduce episoadele ischemice (simptomatice sau asimptomatice) și necesitățile de chirurgie coronară de urgență.

Terapia antiplachetară și anticoagulantă. Baza teoretică a folosirii terapiei antiplachetare și/sau anticoagulante în AI o constituie datele angiografice, angioscopice și patologice privitoare la patogenia AI: fisura sau ruptura plăcii de aterom, adeziunea și agregarea plachetară, constituirea unui trombus incomplet obstructiv.

Aspirina este drogul cu acțiune antiplachetară cel mai larg folosit în AI. Ea blochează ireversibil ciclooxigenaza, prevenind formarea de TxA_2 și inhibă parțial, agregarea produsă de ADP, colagen, trombină. În studii clasice (studiu canadian, Veteran Administration), aspirina în doze de 325 mg/zi a redus cu până la 50% riscul de deces, de infarct miocardic sau de evenimente ischemice recurente. Pe baza acestor date, aspirina a căpătat un loc de neînlocuit în tratamentul AI, – în faza acută – fie singură, fie în asociație cu heparina. Durata tratamentului este similară cu cea din AP stabilă (1–2 ani). Ticlopidina, medicament cu acțiune antiagregantă plachetară, în doze de 250 mg × 2 ori pe zi, pare a avea o eficacitate similară cu aspirina în AI.

Heparina, agent antitrombotic foarte potent, este larg indicată în AI, alături de medicația antiischemică. Ea acționează prin formarea unui complex cu antitrombină III, care apoi inhibă nu numai trombina, dar și alte proteaze (factorii XIIa, XIa, IXa și Xa). Majoritatea studiilor riguroase au demonstrat eficacitatea heparinei, în doze anticoagulante, în AI. Tratamentul trebuie să înceapă imediat după internarea în spital, cu doze și metode de control similare ca în IMA. Durata tratamentului recomandată este în medie de 2 săptămâni, în orice caz până la stabilizarea anginei. Heparina se poate asocia de la început cu aspirină. În ultimul timp a început administrarea de heparine cu greutate moleculară mică în AI; medicația este în curs de evaluare. Anticoagularea poate fi continuată 3 săptămâni, cu medicație din grupul antivit K.

Terapia trombolitică a fost recomandată de unii autori în tratamentul AI, având în vedere rolul important al trombozei coronare în patogeneza afecțiunii. Studiile efectuate până în prezent sunt neconvingătoare în rezultate, în special privind descreșterea episoadelor ischemice și a constituirii IMA. Rezultatele prin terapie trombolitică generală nu par mai bune decât prin anticoagulare și aspirină, în condițiile unui risc hemoragic superior. Reținerile privind indicarea terapiei trombolitice au și baze teoretice solide. Astfel, în AI tromboza coronară este aproape totdeauna incompletă, adesea intramurală sau instabilă. Mulți trombi sunt numai plachetari, intramurali cu vasoconstricție importantă și de asemenea mulți sunt structurați în straturi de diferite vârste. Aceste condiții sunt diferite de tromboza coronară completă, recentă, cu cheag roșu, întâlnite în IMA și unde eficiența trombolizei este de înțeles.

Tratamentul medical (tabelul I) urgent, efectuat „în trepte", cu multiple medicamente, realizează rapid dispariția durerilor și a episoadelor ischemice, iar 70–80% din pacienți devin asimptomatici după maxim 48 ore. O sinteză a tratamentului farmacologic al AI se găsește și în tabelul I. Mortalitatea în această perioadă este sub 3%. Pentru astfel de pacienți riscul infarctului este mic și atitudinea terapeutică ulterioară trebuie să se bazeze pe aceleași principii ca în AP stabilă. Mobilizarea bolnavilor este permisă, după excluderea IMA.

TABELUL I

Tratamentul farmacologic optim pentru AI

Internare în unitate coronariană, repaus la pat, sedare

Tratamentul factorilor precipitanți
(HTA, anemie, hipoxemie, tahiaritmii)

Medicație cu efect principal antiischemic, introdusă progresiv, „în trepte“, în corelație cu factorii individuali

- Nitroglicerină (i.v. apoi p.o.)
- Blocanți de calciu
- Betablocante, cu realizarea unei frecvențe cardiace sub 60/minut
- Tratament anticoagulant (Heparină) și/sau antiplachetar (aspirină)

Bolnavii la care tratamentul medical intensiv nu reușește să stopeze episoadele ischemice în 48–72 ore, trebuie reevaluați sub aspect diagnostic și terapeutic, prin angiografie coronară și eventual proceduri de revascularizare miocardică. Peste limita de 48–72 ore, tratamentul medical poate fi continuat la pacienții vârstnici, cu insuficiență cardiacă sau cu alte elemente de risc individual.

Coronarografia și ventriculografia, alături de datele clinice (istoric de IM sau AP veche) și electrocardiografice, permit identificarea unor subgrupe de bolnavi cu AI, cu diferite opțiuni terapeutice (tabelul II).

TABELUL II

Opțiuni terapeutice în AI, după evaluare neinvazivă și invazivă

Tratament medical

- AI cu coronare normale (aprox. 10% din bolnavi)
- Bolnavi cu afectare coronară difuză distală
- AI cu evoluție favorabilă (clinic și ECG) sub tratament medical, care la testele neinvazive arată ischemie moderată

Angioplastie coronară

AI cu boală univasculară (fără afectare de trunchi arterial coronarian stâng) sau bivasculară, cu leziuni proximale dilatabile.
Funcție ventriculară normală

Pontaj (by pass) aortocoronarian

AI cu stenoză critică a trunchiului arterei coronare stângi
Boală coronară trivasculară sau multivasculară
Disfuncție ventriculară stângă și boală multivasculară
Antecedente de IM, cu modificări ischemice severe în episoadele ischemice sau la proba de efort
Eșecurile angioplastiei

La bolnavii care necesită revascularizare, angioplastia coronară (PTCA) sau by pass-ul aortocoronarian (CABG) se pot realiza în urgență (la câteva zile de la eșuarea terapiei medicale) și când bolnavul este stabilizat hemodinamic. Decizia unei terapii agresive va fi luată în consult cardiolog-exploraționist-chirurg.

Tratamentul de revascularizare. *Angioplastia coronară*, prin lărgirea lumenului arterei coronare stenozate, conduce la dispariția (reducerea) rapidă a ischemiei miocardice și previne progresia spre ocluzie completă la bolnavii cu AI, corect selectați. Riscul procedurii este mic, cu o mortalitate în spital sub 1%, dar o incidență a IMA sub 10%. Riscul de obstrucție coronară acută în timpul angioplastiei este mai mare când procedura se realizează precoce, după debutul AI și este de asemenea mai mare decât în AP stabilă; acest risc este probabil legat de leziunea arterială preexistentă (placă de aterom complicată) și de prezența trombusului. La aprox. 10% din pacienți este necesar efectuarea unui CABG de urgență.

Principala limitare a angioplastiei pare a fi rata mai înaltă de restenozare, peste 30%, superioară de cea întâlnită în AP stabilă. Cu toate acestea, PTCA realizează rezultate excelente pe termen lung în AI, în condițiile unei indicații corecte, la bolnavi cu eșecul terapiei medicale: 76–92% succes inițial de dilatare; dispariția durerilor la aproximativ 75%; supraviețuirea la 5 ani de aprox. 96%. Recurența anginei și incidența reinfarctării tardive sunt similare cu cele semnalate după PTCA în AP stabilă.

Chirurgia coronară (by pass aortocoronar) reprezintă în prezent tratamentul de elecție al bolnavilor cu AI, disfuncție ventriculară stângă (FE $\leqslant$ 40%) și boală coronară extensivă. Ea este eficace de asemenea la bolnavi la care PTCA nu se poate realiza sau a eșuat. CABG trebuie efectuat după stabilizarea hemodinamică a bolnavului, pentru că riscul operator (mortalitatea de aprox. 4%) este dublu decât în AP, iar IM perioperator apare la aprox. 10% din bolnavi. Riscul operator este însă și mai mare (mortalitate de aprox. 10%) la bolnavii cu angină precoce post IM, probabil din cauza disfuncției ventriculare. Cu toate aceste limitări și riscuri, tratamentul chirurgical este superior celui medical, – pe termen lung – dovedindu-se indispensabil în cazurile corect selecționate. Pe termen lung (5 ani), peste 80% din bolnavi nu mai au dureri și mortalitatea anuală este similară cu cea din AP stabilă (3–4%).

În rezumat, tactica de tratament în AI are multiple variante. Pacienții cu AI trebuie să primească inițial o terapie farmacologică combinată, „în trepte“, antiischemică și antitrombotică. Aceasta este eficace în majoritatea cazurilor. Dacă tratamentul medical „maximal“ este ineficace și episoadele ischemice persistă, după 48–72 ore trebuie realizată coronarografie precoce și eventual luată o decizie de revascularizare miocardică. Angioplastia este indicată dacă stenoza coronară este dilatabilă, boala este univasculară sau maxim bivasculară și dacă nu există disfuncție ventriculară. Bolnavii cu boală de trunchi coronar stâng sau cu boală multivasculară sau cu disfuncție ventriculară trebuie programați – relativ urgent – pentru chirurgie coronară. Tratamentul trombolitic în AI are indicații controversate și se aplică de excepție.

PROGNOSTIC

Complicațiile AI sunt IMA și moartea subită, acestea introducând o notă de neprevăzut în evoluția AI, chiar în condițiile unui diagnostic și tratament corect.

Există în general relativ mari variații de evoluție și prognostic, în raport cu tipul clinic de AI. Astfel, angina precoce post IM, angina de repaus și o parte din angina variantă, par a avea o evoluție mai severă decât angina de novo și angina agravată.

IMA se poate produce, mai frecvent, în primele ore de la instalarea AI. Majoritatea statisticilor semnalează de asemenea o incidență a IMA de 8–13% în prima lună de la episodul de AI și între 10% și 17% în primul an. Mortalitatea în spital în AI este sub 3%, dar ajunge în primul an în medie la 10%, apropiindu-se de cea semnalată în IM – non Q. În general evenimentele coronariene adverse (AI recurentă, IMA, deces) sunt mai frecvente în primele 3–4 luni după episodul de AI.

Unele subgrupe de AI au o evoluție și prognostic mai severe; printre acestea sunt: angina precoce post IM (mortalitate până la 30% în 6 luni); AI cu disfuncție ventriculară (FE ≤ 40%); ischemia miocardică continuă (dureroasă sau silențioasă) obiectivată prin modificări ECG progresive; IM în antecedente; boala coronară multivasculară. Prognosticul relativ rezervat, cel puțin al unor subgrupe de bolnavi, justifică o terapie mai agresivă (PTCA sau CABG) la cel puțin 25% din bolnavii cu AI.

ANGINA PRINZMETAL
(angina variantă)

Angina Prinzmetal sau angina variantă (AV) este o formă specială de angină pectorală, produsă prin spasm coronarian localizat și însoțită de modificări electrocardiografice caracteristice, cu supradenivelare tranzitorie de seg. ST. Acest sindrom particular de ischemie miocardică se poate asocia cu aritmii cardiace severe, moarte subită sau IMA. Mulți autori includ și AV în cadrul larg al anginei instabile.

Tabloul clinic are unele aspecte sugestive, care diferențiază AV de angina pectorală cronică, stabilă. Durerea coronariană este tipic de repaus, cu durată și intensitate mai mare decât accesul anginos comun. Pacienții pot tolera efortul fizic fără dureri, care de asemenea nu este produsă nici de factori psihoemoționali. Adesea durerile coronariene au „orar fix", fiind mai frecvente în a doua parte a nopții. Nitroglicerina calmează prompt durerile.

Aproape 1/2 din bolnavi dezvoltă în cursul durerilor anginoase sau imediat după, aritmii simptomatice, unele însoțite de sincopă. Asociația angină pectorală și sincopă este înalt sugestivă pentru angina Prinzmetal. O parte mai mică din pacienți au și tulburări vasomotorii variate, ca migrenă, sindrom Raynaud, expresie a unor tulburări vasospastice generalizate.

Persoanele cu angină Prinzmetal tind să fie mai tinere decât cele cu angină pectorală stabilă și au factori de risc pentru ateroscleroza coronară inconstant prezenți. Examenul clinic, în afara accesului anginos, este de obicei normal,

dar poate releva semne de disfuncție ventriculară în timpul unor episoade ischemice severe. Întrucât AV poate apărea și la persoane cu ateroscleroză coronară avansată, examenul clinic poate releva uneori semne produse de ischemia miocardică cronică.

Electrocardiograma, înregistrată în accesul dureros, furnizează elementele decisive pentru diagnosticul AV. Tipic, se constată în două sau mai multe derivații, supradenivelarea seg. ST, care înglobează și unde T, dar fără unde Q patologice și care dispare după încetarea durerii. Monitorizarea electrocardiografică continuă poate înregistra și episoade scurte de supradenivelări ST asimptomatice (ischemie silențioasă). Modificările electrice reflectă o ischemie miocardică acută, transmurală, temporară, produsă de ocluzia bruscă, segmentară a unei artere coronare proximale.

Pot fi prezente inconstant, în cursul acceselor anginoase și alte modificări electrocardiografice: creșterea tranzitorie a amplitudinii undei R în derivațiile cu modificări ST; unde Q tranzitorii; pseudonormalizarea undelor T, anterior inversate; uneori subdenivelări ST de tip ischemic. De asemenea, în accesul dureros sau imediat după încetarea sa, se pot înregistra tulburări de ritm și de conducere, cu prognostic rezervat: extrasistolie ventriculară, tahicardie ventriculară, blocuri variabile atrioventriculare, asistolă. Aritmiile sunt mai frecvente în accesele dureroase mai prelungite și cu modificări ale seg. ST mai extinse.

Electrocardiograma de efort furnizează răspunsuri variate: la 1/3 din pacienți apare supradenivelare tipică a seg. ST sugerând apariția spasmului coronar la efort, la 1/3 nu apar modificări, dar la altă 1/3 apar subdenivelări ST de tip ischemic. În această ultimă situație este foarte probabil prezentă o stenoză coronară fixă semnificativă, la care se asociază spasm coronarian. Dacă pacienții cu supradenivelarea seg. ST la efort au istoric sau sechele electrice de infarct miocardic, atunci această modificare electrocardiografică reflectă mai probabil o diskinezie sau akinezie parietală localizată, post IM, mai mult decât o ischemie actuală prin spasm.

Mecanismul patogenetic dovedit al AV, diferit de cel al anginei pectorale de efort este *coronarospasmul.* Reducerea bruscă, focală, a diametrului unei artere coronare epicardice, prin spasm, produce o ischemie miocardică întinsă, transmurală. Spasmul coronar se produce segmentar, focal – în angina variantă – mai frecvent pe o arteră coronară cu leziune aterosclerotică stenozantă proximală (aprox. 2/3 din cazuri) și mai rar (1/3 din cazuri) pe coronare normale morfologic. Reducerea de diametru coronar este severă, oclusivă, dar rapid reversibilă prin administrare de nitroglicerină. Sediul spasmului este în apropierea unei leziuni aterosclerоase coronare, dacă aceasta este prezentă, ca și când un factor local ar fi implicat în producerea sa. Ischemia miocardică din AV este produsă astfel prin reducerea aportului de O_2 și de substanțe nutritive într-o regiune miocardică relativ întinsă, transmurală și nu de creșterea nevoilor miocardice de O_2, ca în AP de efort. De regulă, creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, nu preced accesul de AV.

Spasmul coronar poate fi dovedit direct prin studii coronarografice, prin teste de provocare farmacologice sau nefarmacologice, prin măsurarea fluxului coronar a zonei afectate și indirect prin modificările ischemice miocardice regionale tranzitorii (obiectivate ECG și prin tehnici radionucleare de apreciere a perfuziei miocardice cu Ta-201).

Dovada producerii coronarospasmului în AV a modificat în mod esențial punctele de vedere privind fiziopatologia ischemiei miocardice în general și a fundamentat noțiunea de modificări dinamice ale diametrului coronar (spasm), fenomen întâlnit și în alte forme de cardiopatie ischemică (angina instabilă, IMA, moarte subită).

Cauzele coronarospasmului în AV sunt incomplet elucidate. Au fost luate în considerare multiple mecanisme, care posibil pot acționa conjugat: 1) arterele coronare ar avea o hiperreactivitate segmentară la multipli stimuli constrictori; 2) factorii neurogeni ar produce spasmul coronar prin stimularea receptorilor alfa adrenergici; 3) mecanisme umorale (serotonina, epinefrina etc.) ar declanșa coronarospasm. Deși nici unul din mecanismele amintite nu s-a dovedit a fi exclusive, *este foarte probabil ca pacienții cu AV să aibă o hiperreactivitate coronară și răspunsul local coronaro-constrictor să fie realizat printr-o varietate de stimuli acționând pe diferiți receptori.* Simpla prezență a unei plăci de aterom sau depozitul intimal de colesterol – anulând echilibrul între factorii locali coronarodilatatori (EDRF/NO, prostaciclina) și cei coronaroconstrictori (TxA_{2}, endotelina), nu par suficiente pentru a declanșa spasmul coronar. El poate fi indus rar prin efort sau printr-o varietate de droguri, care acționează pe diferiți receptori, ca: ergonovină, serotonină, histamină, acetilcholină, prin creșterea pH sanguin arterial > 7,5. O parte din aceste condiții inductoare sunt folosite ca teste de provocare.

Evaluarea pacienților suspectați de a avea AV se poate realiza prin *teste de provocare a spasmului* și obiectivarea directă a acestuia prin *angiografie coronară* sau indirect, prin apariția ischemiei miocardice și a supradenivelării seg. ST. Pacienții la care s-a înregistrat aspect ECG tipic de AV au un diagnostic sigur și evaluarea angiografică poate deveni necesară dacă accesele dureroase sunt frecvente și există suspiciunea unei leziuni coronariene stenozante semnificative asociate.

Angiografia coronară relevă la 2/3 din pacienții cu AV, ateroscleroză coronară proximală severă și la 1/3 artere coronare normale. Spasmul poate fi obiectivat angiografic, spontan, la cateterizarea unui trunchi coronar sau în cursul unui test de provocare. De obicei spasmul este segmentar, focal, pe un trunchi coronar epicardic, în apropierea leziunii stenozante, dacă aceasta este prezentă. Obstrucția coronară realizată prin spasm, fie pe o coronară normală, fie pe o coronară cu stenoză semnificativă, poate fi aproape totală; spasmul este de regulă înlăturat rapid, după administrarea intracoronară sau în perfuzie i.v. de nitroglicerină. Monitorizarea electrocardiografică efectuată concomitent cu explorarea angiografică obiectivează supradenivelarea ST tranzitorie caracteristică pentru ischemia miocardică prin spasm coronar.

Testul de provocare a spasmului coronar, cel mai sensibil și specific pentru AV, este testul la maleat de ergonovină. Medicamentul, un alcaloid din secară cornută, stimulează alfa-receptorii și receptorii serotoninergici și astfel exercită un efect constrictiv direct pe musculatura netedă vasculară. Testul la ergonovină are o sensibilitate și specificitate de peste 95%, cu o rată de rezultate fals pozitive între 0 și 5%. Arterele coronare ale pacienților cu AV sunt hiperreactive și dezvoltă spasm oclusiv de la doze foarte mici de medicament. De obicei se începe cu o doză de 0,05 mg de maleat de ergonovină, și se poate crește doza la 0,1 mg sau 0,25 mg; spasmul coronar, evidențiat prin modificări electrocardiografice tipice însoțite de durere anginoasă sau coronarografic, se produce

în 3–5 minute. La 10–20% din pacienți în cursul unui test pozitiv, apar aritmii majore (extrasistolie ventriculară amenințătoare, tahicardie ventriculară), care impun încetarea testului, administrarea în perfuzie de nitroglicerină și alte măsuri specifice. Din cauza riscului imprevizibil de aritmii majore sau chiar de infarct miocardic acut indus prin ergonovină, se recomandă ca testul să fie efectuat sub strictă supraveghere cardiologică, într-un laborator dotat cu posibilități de terapie intensivă cardiacă.

Testul la ergonovină, pozitiv în caz de apariție a supradenivelărilor ST, este considerat specific pentru diagnosticul de AV, în special dacă pacienții au angor de repaus și nu au evidența unui infarct miocardic în antecedente. Un spasm coronar provocat prin ergonovină, se poate întâlni însă și la 4,3% din persoanele cu angor de efort, la 20% din persoanele cu infarct miocardic recent și la 38% din anginele de repaus.

Indicațiile testului cu ergonovină sunt destul de variate, dar ele privesc în primul rând angina de repaus fără modificări electrocardiografice între accese, angina însoțită de sincope sau aritmii majore, sau angina fără factori de risc coronarian. Contraindicațiile probei sunt însă mult mai stricte: infarct miocardic recent; boală cerebrovasculară; HT arterială severă; disfuncție ventriculară stângă importantă; aritmie ventriculară necontrolată; suspiciunea de boală coronară multivasculară sau de afectarea trunchiului coronarei stângi.

Evaluarea electrocardiografică a spasmului coronarian se poate face și prin *alte teste de provocare: test de efort, testul presor la rece* sau *testul de hiperventilație cu producere de alcaloză*. Inducerea spasmului prin hiperventilație de 2–5 minute, cu realizarea unui pH > 7,5, în caz de AV activă, cu accese zilnice, ar avea o sensibilitate de aproape 95%. Toate aceste teste au însă o sensibilitate mai mică decât testul cu ergonovină, mai ales când angina variantă se manifestă prin accese dureroase sporadice. Semnificația supradenivelării seg. ST la efort este mult mai complexă (vezi subcapit. Electrocardiografia AV).

Tratamentul anginei Prinzmetal, ca al oricărei forme de angină instabilă, oscilează între tratament medical și măsuri de revascularizare miocardică. Unele decizii terapeutice necesită nuanțare.

1. *Nitrații* sunt eficace în angina produsă prin spasm coronar, atât pentru încetarea accesului dureros, cât și în tratament cronic pentru prevenirea atacurilor. Ischemia miocardică din AV poate fi prevenită sau abolită prin nitrați, datorită efectului direct coronaro-dilatator (activarea guanilat ciclazei și creșterea producerii de cGMP), mai mult decât prin reducerea necesităților miocardice de oxigen.

2. *Blocanții de calciu* sunt considerați medicația de bază în AV: ei au efect major în prevenirea coronarospasmului și pot fi utili și în accesul dureros. Nifedipina, diltiazemul sau verapamilul, folosiți în doze medii până la maxime, par a avea o eficacitate similară. Vor fi folosiți singuri sau în asociație cu nitrați cu acțiune prelungită, pentru perioade lungi de timp (6–12 luni), având în vedere caracterul ciclic al hiperreactivității și spasmului coronar. Întreruperea blocanților de calciu se va face supravegheat, având în vedere posibilul efect de rebound.

3. *Betablocantele*, medicație antiischemică de bază în AP de efort, trebuie evitate sau contraindicate în AV. Deși scad necesitățile miocardice de oxigen, betablocantele pot exacerba angina Prinzmetal, deoarece blocând betareceptorii

– cu efect coronarodilatator – lasă nemascați alfa receptorii adrenergici coronaroconstrictori. La fel, aspirina, medicament extrem de util în angina instabilă, poate – în doze mari – să inhibe biosinteza de prostaciclină coronarodilatatoare, crescând astfel severitatea episoadelor ischemice din AV.

4. La bolnavii cu angină Prinzmetal care nu răspund corespunzător la tratamentul medical, este necesară explorarea coronarografică în vederea *unei eventuale decizii de revascularizare miocardică.* Dacă angiografia coronară demonstrează spasm coronar pe artere coronare normale, tratamentul medical rămâne singura alternativă. În caz de stenoză critică proximală pe o arteră coronară epicardică, însoțită de spasm și supradenivelare ST în teritoriu aferent, este necesară – în raport cu tipul leziunii – fie o decizie de angioplastie coronară percutană, fie decizia de by pass aorto-coronar. Ambele tipuri de intervenții trebuie conjugate cu terapie medicală, incluzând cel puțin blocanți de calciu.

Prognosticul anginei Prinzmetal este extrem de variabil, în raport cu prezența sau absența leziunilor coronare, severitatea ischemiei miocardice, activitatea bolii, durata hiperreactivității și spasmului coronar și răspunsul la tratament. Aprox. 20% din pacienții cu AV dezvoltă infarct miocardic nefatal în următorul an și între 5–10% mor, adesea subit. Riscul de moarte subită este mai mare la persoanele cu AV care dezvoltă aritmii ventriculare în timpul accesului dureros sau care fac modificări electrocardiografice specifice extensive. Prognosticul este foarte bun în angina Prinzmetal cu coronare normale, supraviețuirea la 5 ani fiind de peste 90%. Tratamentul prelungit cu blocanți de calciu ameliorează prognosticul pe termen lung. Din cauza dificultăților și incertitudinii de apreciere, în afara metodelor invazive, a modificărilor coronariene peste care survine spasmul, și a posibilei evoluții spre infarct miocardic acut, angina variantă întrunește condiții de a fi încadrată ca o formă de angină instabilă.

CAPITOLUL XVII

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Prof. dr. L. GHERASIM, Conf. dr. M. CINTEZĂ

Infarctul miocardic acut este denumirea dată necrozei zonale a mușchiului cardiac datorată ischemiei acute a teritoriului respectiv. În caz de supraviețuire a episodului acut, necroza este înlocuită în următoarele câteva săptămâni de o cicatrice fibroasă.

EPIDEMIOLOGIE

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă cea mai importantă cauză de deces printr-o singură boală la populația țărilor industrializate. În diferitele statistici, decesul prin infarct reprezintă 20–25% din totalitatea deceselor.

În România, în 1992, din 100 de decese, 58 s-au datorat bolilor cardiovasculare (din care circa 25 prin infarct), 15 decese au fost prin cancer, 9 prin boli respiratorii, 6 prin accidente și 12 prin alte cauze.

În aceeași perioadă, rata standardizată a mortalității prin boli cardiovasculare (0–64 ani) a fost pentru România de peste 150 la 100 000 de locuitori, față de o medie de 80 pentru întreaga Europă. Diferența de la simplu la dublu este produsă de două cauze: incidența diferită a aterosclerozei și eficiența tratamentului în faza acută a bolilor cardiovasculare și în special a IMA.

În ultimii 20–30 de ani, incidența complicațiilor aterosclerozei a scăzut constant în Europa de Vest (ca și în SUA), datorită eficacității măsurilor de prevenție primară și secundară. Aceste măsuri sunt aplicate incomplet sau parțial în Europa de Est, inclusiv în România și ca urmare incidența bolilor cardiovasculare crește continuu.

Mortalitatea acută în IMA s-a redus spectaculos în ultimii 30 ani, datorită progreselor în terapia de urgență. În anii '60 mortalitatea acută a IMA în spital era de 25–30%. Înființarea unităților coronariene a scăzut această cifră în anii '70 la circa 15–20%, prin tratarea eficace a aritmiilor. Utilizarea tehnicilor de reperfuzie coronariană a redus în ultimii 10 ani mortalitatea acută în spital a IMA sub pragul de 10%. Centrele cu facilități combinate medico-chirurgicale disponibile non stop reduc de regulă această cifră sub 5–7%.

MORFOPATOLOGIE

Aspectele anatomopatologice ale IMA cuprind două domenii: 1. obstrucția coronariană și toate problemele conexe ce duc la oprirea fluxului coronarian; 2. modificările propriu-zise morfopatologice miocardice, macroscopice și histologice.

MORFOPATOLOGIA CORONARĂ ÎN IMA

Obstrucția coronariană. Majoritatea infarctelor miocardice este produsă de obstrucția trombotică a unei coronare subepicardice; fenomenul a fost demonstrat în mod neechivoc de coronarografia de contrast.

Până în jurul anului 1980, coronarografia în faza acută a infarctului era doar sporadică și majoritatea datelor morfologice proveneau din studiile necropsice. La necropsie, ocluzia coronariană trombotică apare la mai puțin de 70% din IMA. Această proporție este fals scăzută, deoarece la câteva ore de la debut apare o fibrinoliză spontană care îndepărtează trombul ocluziv coronarian în circa jumătate din cazuri.

Proporția reală a ocluziei trombotice a fost stabilită prin angiografie. Studiile angiografice au demonstrat prezența trombului obstructiv coronar în peste 90% din cazuri în infarctul transmural, dacă explorarea se efectuează în primele

24–48 ore de la debut. În infarctul netransmural trombul ocluziv este identificat prin angiografie în mod variabil, între 20 şi 80–90%, în medie circa 40% din cazuri.

Fisura plăcii de aterom. Trombusul ocluziv iniţial se dezvoltă ca trombus primar plachetar pe o placă de aterom fisurată. Fisura plăcii de aterom constituie factorul declanşant al majorităţii infarctelor de miocard şi ea se produce aparent, fără un factor declanşant stabil. Dacă local sunt condiţii prielnice, trombusul primar plachetar alb progresează către un trombus ocluziv, roşu, stabilizat prin reţea de fibrină ce conţine hematii. La progresia trombului contribuie trei factori ce pot fi cu toţii atacaţi terapeutic: agregarea plachetară secundară, activarea coagulării plasmatice cu formarea reţelei de fibrină şi stabilizarea fenomenului prin vasoconstricţie coronariană locală, produsă în special de tromboxanul plachetar. La majoritatea infarctelor transmurale s-au identificat trombuşi ocluzivi roşii, cu lungime de câţiva milimetri, cu punct de plecare pe o placă ateromatoasă fisurată.

Numeroase studii statistice din ultimii ani au demonstrat că plăcile ateromatoase care fisurează, producând, prin tromboză, infarct miocardic sau angină instabilă, sunt la origine mai puţin stenozante ca plăcile întâlnite în angina pectorală stabilă (majoritatea au o îngustare a lumenului de numai 50–60%). S-a mai constatat că proporţia lipidelor în plăcile ce au fisurat este mai mare ca la celelalte, ele fiind deci mai friabile.

Fluxul miocardic rezidual. Severitatea consecinţelor reducerii sau opririi fluxului coronar în morfopatologia infarctului depinde de câţiva factori: mărimea şi viteza de dezvoltare a trombusului ocluziv, stabilitatea acestuia, severitatea constricţiei coronare supraadăugate şi mărimea fluxului prin colaterale. La acestea se adaugă gradul variabil al necesarului de oxigen al miocardului.

În majoritatea cazurilor, distal de obstrucţie persistă, cel puţin o perioadă, un flux coronarian rezidual, fie anterograd (obstrucţie încă incompletă sau recanalizare precoce), fie retrograd (colaterale). Când fluxul rezidual este minim sau absent, infarctul din zona respectivă este transmural şi se constituie rapid; când există flux restant, necroza poate fi parcelară, netransmurală, sau poate chiar lipsi (angină instabilă). Datorită particularităţii distribuţiei intramurale a coronarelor şi fiziologiei miocardice, când infarctul este netransmural, zona cea mai afectată este cea subendocardică.

Pe de altă parte, existenţa unor stenoze coronariene strânse contribuie la dezvoltarea circulaţiei colaterale. La om există de la naştere o reţea bogată de vase anastomotice intercoronariene în întregul muşchi cardiac, dar ele sunt nefuncţionale în condiţii normale. Cel mai eficace stimul pentru apariţia fluxului colateral este dezvoltarea unui gradient semnificativ de presiune între porţiunea proximală şi distală a acestor vase. Acest gradient apare când există o stenoză semnificativă (peste 75%) pe coronara principală, dar, pentru ca reţeaua de colaterale să-şi dezvolte un flux persistent şi eficace, este necesar ca stenoza coronară principală să persiste o perioadă îndelungată. Condiţia este caracteristică anginei pectorale stabile şi, de obicei, numai bolnavii cu angină veche au reţea colaterală vizibilă la coronarografie.

Eficacitatea fluxului colateral este variabilă. În cazuri rare este posibilă păstrarea integrală a viabilităţii tisulare, fiind întâlnite cazuri cu obstrucţie totală de coronară principală şi fără semne biologice, angiografice sau histologice de infarct. În majoritatea cazurilor, circulaţia colaterală asigură un flux

rezidual cu dublu rol: a) prelungirea intervalului până când leziunile de citoliză devin ireversibile, deci prelungirea intervalului pentru dezobstrucție coronară eficace; b) asigurarea unei cantități variabile de miocard „siderat“ la periferia necrozei, miocard ce poate fi recuperat prin recanalizare sau alte modalități terapeutice.

Infarctul miocardic neaterosclerotic. Infarctul miocardic poate fi produs și prin alte cauze decât ateroscleroza coronariană (tabelul I). Aceste cauze sunt numeroase și acționează prin mecanisme variate, dar în practică incidența infarctelor neaterosclerotice este foarte mică (5–6%).

TABELUL I

Cauze nonaterosclerotice de infarct miocardic acut

A. Boală coronariană obstructivă neaterosclerotică
  a) Arterita coronară (de regulă pe coronare mari)
    1. Lues
    2. Alte infecții (tbc, lepră, salmonella etc.)
    3. Periarterită nodoasă
    4. Granulomatoză Wegener
    5. Boală Takayasu (boala fără puls)
    6. Boală Kawasaki (sindrom muco-cutaneolimfatic)
    7. Lupus sistemic, poliartrită reumatoidă
    8. Spondilită anchilopoietică
  b) Îngroșare parietală sau proliferare intimală (de regulă pe coronare mici)
    1. Sindromul X (boala coronarelor mici)
    2. Amiloidoză
    3. Mucopolizaharidoze și alte anomalii metabolice de depozitare (oxaloză, homocistinurie etc.)
    4. Asociată cu boli neurologice (ataxie Friedreich)
    5. Asociată cu contraceptive
    6. Asociată cu transplant cardiac
    7. Fibroză coronariană după iradiere
  c) Compresie extrinsecă
    1. Tumori (metastaze) subepicardice, rar intramurale
    2. Anevrism de sinus Valsalva
B. Embolii pe arterele coronare
    1. Endocardită bacteriană
    2. Prolaps de valvă mitrală
    3. Tromb mural din atriul sau ventriculul stâng
    4. Mixom atrial
    5. Embolii intraoperatorii sau coronarografice
    6. Embolii paradoxale
    7. Fibroelastom papilar al sigmoidei aortice („embolus fix“)
C. Traumatisme și alte agresiuni mecanice
    1. Disecție coronară postangioplastie sau coronarografie
    2. Disecție de aortă
    3. Contuzii sau traume penetrante
D. Anomalii coronariene congenitale
  a) Origine anormală din aortă
    1. Din sinusul Valsalva controlateral
    2. Arteră coronară unică
    3. Atrezie de ostium
    4. Alte anomalii

b) Origine coronară din artera pulmonară
c) Fistule coronariene arteriovenoase şi arteriocamerale
d) Anevrisme coronariene
e) Punţi musculare

E. Tromboză coronariană „in situ"
1. Policitemia vera
2. Trombocitoză
3. Purpură trombotică trombocitopenică
4. Coagulare intravasculară diseminată etc.

F. Spasm pe coronare libere
1. „Idiopatic"
2. După întreruperea administrării prelungite de nitriţi

G. Disproporţie cerere-ofertă
a) Modificări cardiace şi circulatorii generale
1. Stenoza aortică
2. Cordul hipertensiv
3. Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă
4. Insuficienţa aortică
5. Hipotensiunea prelungită
b) Creşterea metabolismului miocardic
1. Tireotoxicoză
2. Feocromocitom
c) Hipoxie generală
1. De origine pulmonară
2. Anemii
3. Anomalii de disociere a oxihemoglobinei, intoxicaţie cu cianură
4. Alterarea aerului inhalat (ex. CO) etc.

Dintre cauzele enumerate în tabelul I, cele mai importante din punct de vedere practic sunt:

– emboliile coronariene, care pot apărea în oricare din condiţiile prezentate, dar în special în stenoza mitrală şi endocardita bacteriană;
– disecţiile coronariene din timpul angioplastiei coronariene;
– infarctul miocardic asociat disecţiei de aortă ascendentă;
– oricare din anomaliile congenitale, ca etiologie de infarct miocardic la tineri;
– consumul de contraceptive, asociat de obicei fumatului;
– infarctul miocardic non Q pe cordul sever hipertrofic aflat în diverse condiţii de suprasolicitare mecanică sau hipoxie prelungită (tahiaritmii).

Spasmul coronarian, ca şi boala coronarelor mici (sindromul X) produc mai des ischemie miocardică, dar progresia acesteia către necroză este rară.

MODIFICĂRILE MORFOPATOLOGICE MIOCARDICE

Infarctul miocardic trece prin trei stadii morfologice principale: necroza miocardică, resorbţia miocardică cu dezvoltarea ţesutului de granulaţie şi cicatrizarea zonei necrozate.

Tipurile morfologice de necroză miocardică. Necroza iniţială poate avea trei aspecte histologice de bază: necroza de coagulare; miocitoliza de coagulare (necroza cu benzi de contracţie); miocitoliza simplă.

Necroza de coagulare este patognomonică pentru infarctul miocardic acut. Ea apare macroscopic, ca o zonă palid-roşiatică, uşor tumefiată, cu exsudat fibrinos pe epicardul subiacent. Microscopic miofibrilele apar oprite în diastolă, fără structură nucleară, cu eozinofilie marcată. Necroza cuprinde deopotrivă capilarele, nervii şi structurile interstiţiale.

Necroza cu benzi de contracţie apare în mod specific în ischemia severă urmată de reperfuzie. Este urmată de influxul masiv de calciu în celulele pe cale de necrozare, ceea ce duce la oprirea lor în stare de contracţie. Microscopic miofibrilele contractate apar în benzi transversale hipercrome şi cu invazie de calciu, în special în mitocondrii. Vasele capilare apar congestionate. Acest aspect histologic se întâlneşte în infarctul trombolizat, în infarctul netransmural şi la periferia infarctului transmural.

Miocitoliza rezultă ca o consecinţă a unei ischemii moderate dar prelungite. Are aspect histologic de edem cu celule palide, tumefiate, cu dispariţia miofibrilelor şi păstrarea, până târziu, a structurii nucleare. Nu există reacţie neutrofilică, iar în final celulele se lizează şi sunt fagocitate. Aspectul se întâlneşte la periferia zonelor de infarct, dar şi ca insule izolate la bolnavi cu cardiopatie ischemică cronică fără necroză aparentă.

Dinamica modificărilor morfologice. Modificările macroscopice ale zonei de infarct încep să fie vizibile la minimum 6 ore de la debut, dar pot fi identificate uşor după 24 ore. Iniţial zona este palid-violacee, iar între 24 şi 48 ore devine roşu purpurică cu exsudat serofibrinos subepicardic. Ulterior, între 2 şi 7 zile, zona este galben murdară, cu eventual lizereu hemoragic la periferie, şi cu striaţii gălbui în interior, reprezentând infiltratele cu polimorfonucleare. Peretele este încă subţiat, edematos.

Între 1 şi 3–4 săptămâni are loc fagocitarea şi îndepărtarea miocitelor necrozate de către macrofage. Microscopic se observă şi vase de neoformaţie. Suprafaţa infarctată devine gălbuie-cenuşie, cu lizereu roşiatic, iar peretele ventricular este subţiat progresiv.

Între 1 şi 3 luni are loc înlocuirea zonei de necroză cu o cicatrice fibroasă, alb-sidefie. Formarea acesteia începe la periferie şi progresează spre centru, iar endocardul subiacent devine, la rândul său, fibros şi îngroşat.

În rezumat, un infarct transmural întins parcurge în prima săptămână stadiul de granulaţie şi în următoarele 6–8 săptămâni se definitivează procesul de cicatrizare. Un infarct mic poate însă atinge stadiul de cicatrizare în 2–3 săptămâni. Pe de altă parte, infarctele cu necroză hemoragică şi benzi de contracţie (infarctele netransmurale sau cele transmurale cu reperfuzie precoce) au procesul de cicatrizare mai rapid şi cu o mai bună soliditate a peretelui.

Evoluţia histologică. Studiul histologic al necrozei miocardice experimentale a arătat că oprirea rapidă şi completă a fluxului coronarian produce modificări vizibile în microscopia electronică după 20–30 minute. Modificările iniţiale constau în edem intracelular şi reducerea granulaţiilor de glicogen şi sunt reversibile. Modificările ireversibile apar între 20–30 minute şi 2 ore. La microscopul electronic se observă fracţionarea miofilamentelor, distorsionarea reticulului sarcoplasmic şi a mitocondriilor, depozite masive de calciu în mitocondrii. În această etapă microscopia optică nu arată modificări semnificative, exceptând discrete ondulaţii ale miofibrilelor. Modificările „clasice" de microscopie optică – picnoza nucleilor, citoplasma intens oxifilă şi contractată, pierderea striaţiilor – apar după 4–8 ore, când leziunea este de mult timp ireversibilă.

În clinica umană momentul ireversibilității lezionale este mult mai tardiv decât cel experimental. În practică obstrucția coronară nu este instantanee și totală, ci există aproape întotdeauna un flux rezidual, fie anterograd (obstrucție progresivă, vasoconstricție asociată variabilă în timp), fie retrograd. De aceea, în practica clinică limita medie a ireversibilității este de 4–6 ore de la debut. Pe tot acest interval restabilirea fluxului coronarian are șansa de a salva de la necroză o cantitate semnificativă de mușchi cardiac. Totuși, masa miocardică recuperată este cu atât mai mare cu cât reperfuzia se efectuează mai precoce față de debutul trombozei.

Miocardul siderat. La periferia zonei de necroză se găsește întotdeauna o cantitate variabilă de miocard „siderat" *(„stunned miocardium")*, care este nefuncțional, dar viabil. Definiția lui fiziopatologică este a unui miocard încă viabil, dar care și-a pierdut majoritatea surselor energetice intracelulare în cursul unei ischemii acute. Sursele energetice reziduale permit doar asigurarea supraviețuirii celulare. Din punct de vedere hemodinamic miocardul siderat realizează o disfuncție ventriculară (regională) tranzitorie, postischemică.

Evoluția miocardului siderat se poate face spre necroză sau spre recuperare. Evoluția spre necroză apare când nu se reia în mod convenabil fluxul miocardic sau când necesitățile de oxigen sunt excesive (de exemplu prin hipercatecolaminemie). Recuperarea miocardului siderat se face foarte lent, în ore sau chiar zile, fiind dependentă de gradul depleției energetice inițiale, de mărimea fluxului de reperfuzie și de necesarul de oxigen.

În prezent, identificarea precisă a miocardului siderat se poate face prin metode paraclinice laborioase, neaplicabile în mod curent (tomografia cu emisie de pozitroni, rezonanța magnetică nucleară de mare putere). Totuși, IMA poate fi considerat „à priori" un amestec în grad variabil de miocard necrozat și siderat. Salvarea acestuia din urmă constituie un obiectiv principal al terapiei, prin metode de reperfuzie sau de reducere a necesităților de oxigen în faza acută a infarctului.

Rupturile miocardice. În faza de necroză, dar și la începutul fazei de granulație (primele 14 zile, cu un maxim la sfârșitul primei săptămâni de la debut) pot apărea rupturi ale unor structuri miocardice: rupturi de sept, rupturi de mușchi papilari sau ale capetelor de inserție a cordajelor (0,5–1% din cazuri) sau rupturi de perete liber ventricular, cu tamponadă cardiacă. În mod excepțional, atunci când există sechele pericardice adezive prealabile, ruptura de perete liber poate duce la hemopericard localizat (pseudoanevrism ventricular). Rupturile cardiace apar în mod excepțional pe peretele liber al VD sau pe atrii (regim presional mult mai scăzut). La infarctele netrombolizate, incidența rupturilor miocardice este de 10–15%. Tromboliza sau alte proceduri de reperfuzie, chiar tardive, par a reduce numărul de rupturi miocardice. În schimb, se consideră că tratamentul prelungit cortizonic, ca și indometacinul (dar nu și alte antiinflamatorii nesteroidiene) ar putea influența nefavorabil procesul de cicatrizare.

Anevrismul ventricular. După infarctele transmurale întinse, în special anterioare, zona cicatriceală poate deveni subțire, bombând în afara conturului ventricular atât în diastolă, cât și în sistolă și realizând astfel un anevrism ventricular. Aceasta poate avea consecințe nefavorabile mecanice (dissinergie ventriculară ce se adaugă pierderii de masă contractilă), electrice (zonă aritmogenă malignă) și tromboembolice (tromboză locală persistentă, cu potențial

emboligen). Formarea anevrismului poate avea loc insidios, în cursul fazelor de granulație și cicatrizare, sau brusc, la câteva zile de la debut, când retragerea edemului perinecrotic scade rezistența peretelui. Acest ultim fenomen se numește expansiunea infarctului și poate fi însoțit de durere coronariană prelungită și/sau deteriorare hemodinamică tranzitorie. Modalitatea abruptă de constituire a anevrismului este mult mai rară decât instalarea sa insidioasă.

Dovezi experimentale și, mai ales, clinice din ultimii ani au demonstrat că o arteră permeabilă în zona infarctului (arteră patentă) chiar cu permeabilitatea obținută tardiv (zeci de ore, chiar câteva zile) este deosebit de folositoare pentru a împiedica dezvoltarea anevrismului ventricular. Se presupune că un arbore arterial plin cu sânge ar constitui o armătură ce stabilizează mecanic peretele până la cicatrizare, cicatrizarea însăși realizându-se mai rapid și mai solid prin aportul crescut de celule necesare procesului de granulație. De aceea o recanalizare tardivă în infarct nu este lipsită de sens, chiar dacă ea nu mai salvează de la necroză un număr suficient de celule miocardice.

Trombozele intracavitare. Tromboza intraventriculară se dezvoltă pe endocardul necrozat din infarctele întinse, în special anterioare, chiar în absența anevrismului ventricular, începând cu primele ore de la debut și cu un maxim de dezvoltare la sfârșitul primei săptămâni. La formarea trombilor contribuie atât necroza endocardului, cât și achinezia zonei supraiacente. Ecografic trombii se constată la 20–25% din totalitatea infarctelor transmurale și rareori la cele non Q, dar de cele mai multe ori ei nu sunt voluminoși. Dezvoltarea unui tromb protruziv, în special în infarctele anterioare întinse, se poate complica fie cu embolizare periferică gravă, fie cu sindrom de debit cardiac mic, prin înlocuirea de spațiu intraventricular. Trombozele atriale stângi, chiar în condiții de fibrilație atrială acută, ca și trombozele cavitare drepte sunt mult mai rare.

Afectarea pericardului. Pericardita periinfarct este prezentă ca pericardită fibrinoasă, sau ca pericardită cu lichid serocitrin, sau chiar hemoragic, în peste jumătate din cazurile de infarct transmural, deși frecătura pericardică se percepe la mai puțin de un sfert din bolnavi. Tamponada pericardică nu apare însă decât în rupturi de cord sau în mod iatrogen, prin exces de anticoagulare pe fond de pericardită lichidiană importantă sau prin accidente ale procedeelor de reperfuzie.

Topografia infarctului. Topografia infarctului depinde de coronara principală obstruată, de circulația colaterală și de variantele anatomice ale circulației coronariene. În general, obstrucția descendentei anterioare produce infarcte ale peretelui anterior al VS, ale celor 2/3 anterioare ale septului și ale apexului. Obstrucția circumflexei produce infarcte ale peretelui lateral și posterolateral. Obstrucția distală a coronarei drepte produce infarct al peretelui inferior al VS și a treimii inferioare a septului. Obstrucția în porțiunea medie prinde și peretele postero-vertebral al VS, iar obstrucția proximală produce în grad variabil și infarct de VD.

Necroza VD este însă mai rară decât frecvența leziunilor obstructive ale coronarei drepte proximale, deoarece necesarul de O_2 al VD este mult mai scăzut ca al VS, iar circulația colaterală intercoronariană este mai bogată relativ la grosimea peretelui. Incidența IM de VD este de 15–20%.

Infarctele atriale sunt mult mai rare, datorită peretelui atrial subțire, cu necesar redus de oxigen. Infarctul AD este asociat la aproape un sfert din cazuri infarctelor posteroinferioare și de VD. Infarctul atrial stâng este foarte rar, căci peretele atrial se hrănește într-o proporție însemnată din sângele foarte oxigenat al acestei cavități.

FIZIOPATOLOGIE

Necroza miocardică reprezintă stadiul final și cel mai grav al evoluției unei ischemii miocardice. Fiziopatologia infarctului miocardic cuprinde majoritatea elementelor cascadei ischemice (vezi capitolul „Angina pectorală"). Particularități rezultând din progresia ischemiei până la necroză apar în special în domeniul manifestărilor mecanice și hemodinamice și al celor electrice.

FUNCȚIA SISTOLICĂ ȘI FUNCȚIA DIASTOLICĂ A CORDULUI

Deși în cadrul cascadei ischemice disfuncția diastolică o precede pe cea sistolică, alterarea funcției sistolice are consecințele cele mai importante în IMA.

Proporționalitatea dintre întinderea infarctului și severitatea afectării hemodinamice a fost demonstrată de mult timp. Rackley și colab. au stabilit o relație proporțională între întinderea angiografică a akineziei postinfarct și principalii parametri hemodinamici:

aprox. 8% – fără insuficiență cardiacă
peste 15% – scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FE a VS)
peste 25% – insuficiență cardiacă manifestă
peste 40% – șoc cardiogen, adesea fatal.

Disfuncția sistolică. Tipul și gradul disfuncției sistolice sunt variabile în primele zile și săptămâni de la infarct, urmând etapele evoluției histologice. Tipurile elementare de disfuncție sistolică mecanică ischemică sunt: a) dissincronia – disocierea sincroniei de contracție între segmente miocardice adiacente; b) hipokinezia – reducerea amplitudinii contracției; c) akinezia – lipsa contracției; d) diskinezia – expansiunea sistolică paradoxală a conturului ventricular.

Un infarct de mărime medie are următoarea *evoluție temporală a disfuncției sistolice:*

– în primele ore de la debut apar *akinezia zonei infarctate,* hipokinezia zonei marginale și hiperkinezia compensatorie a miocardului sănătos, urmare a hipercatecolaminemiei de reacție și a legii Frank-Starling, prin creșterea volumului telediastolic, datorită akineziei zonei bolnave;

– în următoarele ore-zile apare *diskinezia zonei infarctate,* prin subțierea peretelui dată de accentuarea lizei miocitelor, fenomen ce accentuează scăderea FE ventriculare; în acest timp, hiperkinezia compensatorie continuă prin mecanism Frank-Starling;

– în următoarele zile-săptămâni, *diskinezia tinde să dispară,* deoarece zona infarctată devine rigidă, inițial prin edem și infiltrat celular, ulterior prin fi-

broză; o parte din hipokinezia marginală poate dispărea prin reperfuzie şi salvarea de la necroză a miocardului siderat, iar hiperkinezia compensatorie scade în amplitudine, fiind înlocuită, dacă volumul telediastolic mărit persistă, cu o hipertrofie regională compensatorie, care se dezvoltă progresiv şi lent. În final disfuncţia sistolică se reduce în majoritatea infarctelor, dar se poate şi agrava.

Un infarct mic are aceeaşi evoluţie, dar cu fenomene hemodinamice mult atenuate (lipsa diskineziei, gradul redus de hiperkinezie compensatorie şi lipsa hipertrofiei regionale a segmentelor sănătoase). Un infarct întins însă îşi poate prelungi evoluţia disfuncţiei sistolice mergând chiar spre insuficienţa cardiacă refractară tardivă.

Remodelarea ventriculară. Totalitatea fenomenelor de modificare a formei şi a dimensiunii ventriculare după infarct a fost denumită „remodelare ventriculară"; aceasta este mai evidentă pentru infarctele întinse.

Remodelarea ventriculară cuprinde, pe de o parte, modificările de formă şi dimensiuni a zonei infarctate şi, pe de altă parte, modificările de formă şi dimensiuni ale miocardului sănătos, care sunt uneori fenomene compensatorii, iar alteori doar simple consecinţe ale întinderii necrozei.

Segmentul infarctat poate avea următoarele principale direcţii de evoluţie:

– dilatarea acută (expansiunea infarctului), urmată fie de formare de anevrism ventricular, fie de ruptură miocardică;

– dilatarea lent-progresivă, având drept consecinţă tardivă tot formarea unui anevrism ventricular;

– cicatrizarea fără dilatare, cu apariţia unui segment akinetic sau hipokinetic.

Expansiunea infarctului este un fenomen acut (minute – zeci de minute), care apare în primele zile de la debut în unele infarcte întinse, de obicei antero-apicale, şi constă din dilatarea şi subţierea segmentului infarctat. Procesul apare în perioada de minimă rezistenţă a zonei infarctate, înainte ca progresia inflamaţiei reparatorii să devină evidentă, şi duce la formarea unui „anevrism acut". Uneori expansiunea este urmată de ruptura peretelui ventricular. De cele mai multe ori însă fenomenul se autolimitează şi cicatrizarea zonei expansionate duce la anevrism ventricular. Anevrismul ventricular poate însă să se formeze şi lent-progresiv, în ore-zile, dar tot în perioada prereparatorie a cicatricii.

Remodelarea ventriculară include şi miocardul restant sănătos, care se dilată pentru a compensa prin mecanism Frank-Starling pierderea iniţială de masă contractilă. Ambele fenomene dilatatorii (a zonei infarctate şi a celei sănătoase) pot avea şi alte efecte nefavorabile, cum ar fi creşterea postsarcinii prin creşterea tensiunii intraparietale la un ventricul cu diametru mărit, sau deplasarea în poziţii dezavantajoase a pilierilor şi afectarea funcţiei aparatului de susţinere mitral. Regurgitaţia mitrală succesivă poate agrava semnificativ disfuncţia de pompă.

În final, dacă mecanismele compensatorii (hipercontractilitatea catecolaminică şi, ulterior, Frank-Starling) sunt suficiente, presiunea şi volumul telediastolic scad, iar *hipertrofia compensatorie* ulterioară readuce parametrii hemodinamici la normal. În caz contrar, când suma factorilor nefavorabili este prea mare, se instalează o insuficienţă cardiacă cu dilatare cardiacă progresivă şi, în final, cu insuficienţă cardiacă refractară.

Ilustrarea mecanismelor remodelării ventriculare este prezentată în fig. 1.

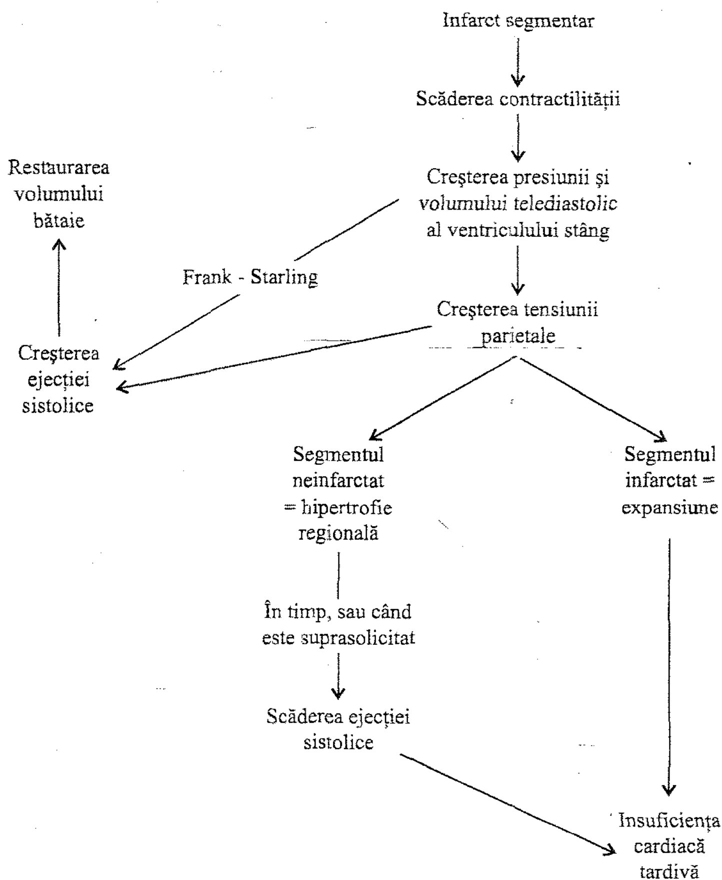


Fig. 1. – Mecanisme ale remodelării ventriculare stângi după infarct (modificat după Braunwald, 1992)

Remodelarea infarctului poate fi influențată de cel puțin patru factori:

– *mărimea necrozei:* orice modalitate de reducere a întinderii necrozei limitează şi mărirea de volum ventricular postinfarct; de asemenea, infarctele netransmurale nu sunt însoţite de anevrism ventricular;

– *recanalizarea şi păstrarea patenței arterei* responsabile a infarctului, indiferent de momentul producerii acesteia; chiar dacă nu se obține o reducere a masei necrozate, o arteră permeabilă favorizează o cicatrizare mai rapidă şi mai solidă;

– *condiții optime de pre- şi postsarcină,* în special în perioada acută; folosirea vasodilatatoarelor, în special a nitraţilor şi inhibitorilor enzimei de conversie poate atenua dilatarea ventriculară;

– *influențarea farmacologică a cicatrizării:* glucocorticoizii și unele inflamatoare nesteroidiene (indometacina) pot realiza o cicatrizare proastă; în direcția opusă se situează inhibitorii enzimei de conversie, care ar reduce formarea și mărimea anevrismului ventricular nu doar hemodinamic, ci și prin favorizarea unei cicatrizări mai solide.

Disfuncția diastolică. Funcția diastolică este alterată semnificativ în infarct, dar consecințele practice sunt puse în umbră de modificările funcției sistolice.

După o scurtă creștere inițială a complianței ventriculare, urmează o reducere a acesteia, asociată cu o creștere a presiunii telediastolice ventriculare. În faza acută a infarctului, creșterea presiunii telediastolice ventriculare până la 18 mmHg este considerată normală, astfel încât umplerea ventriculară se face cu greutate la presiuni mai mici, ceea ce poate conduce la scăderea volumului sistolic și a debitului cardiac. Pierderea pompei atriale (fibrilație atrială paroxistică) sau alte tahiaritmii pot agrava tulburările de umplere ventriculară.

În circa două săptămâni complianța începe să se amelioreze, odată cu creșterea volumului ventricular. Existența unei cicatrici întinse va contribui însă la persistența de durată a unei complianțe ventriculare alterate.

Modificările hemodinamice sistemice produse de necroza miocardică acută au amploare diferită, dependentă în primul rând de întinderea infarctului, dar și de alți numeroși factori. Ele sunt prezentate la partea clinică, odată cu descrierea claselor hemodinamice din infarct.

MECANISMELE MANIFESTĂRILOR ELECTRICE ÎN IMA

Modificările complexului QRS și ale fazei terminale în infarct sunt prezentate amplu în subcapitolul de electrocardiografie.

În infarctul de miocard apar numeroase aritmii și, într-o măsură importantă, apar și tulburări de conducere electrică.

Tulburările de ritm au două origini: ischemică și prin reperfuzie.

În ischemia miocardică fără reperfuzie sunt deosebite 3 faze aritmogene experimentale, dar și clinice:

– faza precoce (primele 10 minute în ischemia experimentală, în clinică probabil prima oră), în care fibrilația ventriculară este foarte frecventă și este dată de circuitele de reintrare create la limita dintre zona ischemică și cea sănătoasă;

– faza intermediară (6 ore–72 ore), în care aritmiile, în special fibrilația ventriculară, au mecanism ectopic, date de fibrele Purkinje ischemice;

– faza tardivă (după 72 ore) când din nou domină mecanismul prin reintrare, între miocardul sănătos și cel necrozat.

Mecanismele biochimice aritmogene ar fi: acidoza și unii metaboliți toxici, acumularea de K^+ extracelular (blocarea pompei $Na^+ - K^+$) și hipercatecolaminemia de reacție.

Atunci când se produce reperfuzie apare o nouă perioadă aritmogenă imediat după reluarea fluxului în miocardul lezat; reluarea fluxului ar mobiliza radicali liberi și alți metaboliți toxici și potențial aritmogeni, care induc aritmii ventriculare, în particular ritmul idioventricular accelerat.

Tulburarea de conducere cea mai importantă în infarct este blocul AV de diferite grade. Există deosebiri importante între blocurile AV din infarctele inferioare şi cele anterioare.

În infarctele inferioare mecanismul principal este prin edem perilezional şi întreruperea de fascicul suprahisian; în consecinţă blocurile sunt în general bine tolerate, stabile şi reversibile.

În infarctele anterioare întreruperea conducerii AV se face, de obicei, când necroza interceptează cele trei fascicule de diviziune ale tractului His; blocurile AV sunt deci de tip trifascicular, prost tolerate şi instabile electric şi, adesea, sunt definitive; în plus întinderea infarctelor care generează astfel de blocuri este adesea mare, cu prognostic rezervat prin însăşi mărimea necrozei.

În infarct pot apărea şi blocuri acute de ramură izolate sau multiple (blocuri bifasciculare sau trifasciculare). Ele pot fi tranzitorii sau definitive şi sunt datorate, de obicei, unor necroze întinse.

FIZIOPATOLOGIA ALTOR ORGANE ŞI SISTEME ÎN IMA

Afectarea sistemică din faza acută a infarctului miocardic poate fi consecinţa directă a unei alterări hemodinamice generale sau, în mai mică măsură, consecinţa unor modificări neuroendocrine. Cu excepţia stării de şoc cardiogen, ce alterează profund majoritatea sistemelor, afectarea altor organe în infarct nu este specifică şi nici de gravitate deosebită.

Afectarea pulmonară. Plămânii pot fi afectaţi ca urmare a stazei de origine hemodinamică. În formele medii se produce scăderea complianţei pulmonare, şi apariţia unor zone perfuzate, dar neventilate prin colaborarea unor alveole şi bronhiole terminale datorată stazei. Hipoxemia moderată consecutivă produce polipnee, care poate fi urmată de alcaloză respiratorie. Există uneori micşorarea lumenului bronhiolelor mici prin edem, dar obstrucţia nu este atât de importantă încât să producă hipercapnie. Deoarece mulţi bolnavi cu infarct sunt vârstnici şi fumători, trebuie recunoscută în aceste cazuri eventuala componentă pulmonară bronhospastică şi emfizematoasă anterioară infarctului.

În formele severe, cu edem pulmonar acut, apare inundarea alveolară cu hipoxemie marcată consecutivă.

Afectarea neuro-endocrină este dominată de eliberarea de catecolamine, maximă în prima oră, dar persistent crescută în următoarele 24 ore şi uneori mai mult. Nu există un paralelism între intensitatea durerii şi nivelul catecolaminemiei în infarct. Dureri de intensitate similară dar de alte origini (pleurale, costale, gastro-duodenale etc.) eliberează mult mai puţine catecolamine. În consecinţă, se presupune că ischemia miocardică stimulează şi altă categorie de receptori miocardici decât cei durerosi, capabili de a produce o activare simpatică specifică. Consecinţa imediată al nivelului crescut al catecolaminelor este riscul proaritmogen, în special pentru fibrilaţie ventriculară. Pentru prognosticul îndepărtat este importantă citoliza miocardică suplimentară indusă de catecolamine, în special în zona de risc de la periferia infarctului.

Activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian are drept consecinţe metabolice imediate hiperglicemia de reacţie şi creşterea acizilor graşi liberi. Hiperglicemia este folositoare, deoarece miocardul hipoxic consumă glucoză şi nu acizi graşi. Amploarea prea mare a hiperglicemiei sau persistenţa ei peste 24 ore pot demasca un diabet zaharat latent.

Alte efecte sistemice privesc în special modificările hematologice. Există o hipercoagulabilitate, atât prin mecanism plasmatic cât şi plachetar, indusă atât de hipercatecolaminemie, cât şi de însăşi tromboza coronariană iniţială producătoare a infarctului. În următoarele zile de la debut apare o hipervâscozitate sanguină prin creşterea fibrinogenului şi α_2–globulinelor. Afectarea renală şi cea hepatică sunt nespecifice, prin eventuala stază.

Durerea în infarct. Durerea în infarct, deşi descrisă de peste două secole, prezintă şi astăzi necunoscute, deoarece, fiind un fenomen psihic, nu are modele experimentale adecvate. Nu există consens privind natura exactă a stimulilor nociceptivi miocardici, dar se pare că nu hipoxia este stimulul dureros direct. Stimuli chimici (acidoza, K, kinine) şi/sau mecanici consecutivi sau concomitenţi cu hipoxia produc, într-o primă fază, o activare aferentă reflexă fără durere, dar cu alte consecinţe obiectivabile, ca tahicardia sau hipertensiunea de reacţie. Dacă stimulii sunt persistenţi şi intenşi ei produc, în a doua fază, senzaţia de durere coronariană, care iradiază în diverse zone în funcţie de interferenţele căilor ascendente ale durerii în măduvă. Stimulul dureros apare în terminaţiile nervoase din zona ischemică şi încă viabilă şi mai puţin sau deloc în miocardul lezat ireversibil. 5–10% din bolnavii cu infarct percep slab sau deloc durerea. Mulţi dintre aceştia sunt diabetici care au, probabil, o neuropatie vegetativă specifică a ramurilor aferente. În schimb pentru bolnavii nediabetici absenţa completă a perceperii durerii din infarct rămâne neexplicată.

În consecinţă, în infarct absenţa durerii coronariene apare în două circumstanţe: prima este a ischemiei silenţioase comune, atunci când, în cadrul cascadei ischemice, nu s-a atins încă o intensitate suficientă a stimulilor pentru a se produce durerea; a doua circumstanţă este cea a absenţei totale a durerii în infarct, fenomen mai rar şi insuficient explicat.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT NECOMPLICAT

TABLOU CLINIC

IMA se poate manifesta ca o afecţiune însoţită sau dominată de complicaţii. Complicaţiile IMA sunt frecvente şi adesea redutabile (disfuncţie de pompă, aritmii majore, fenomene tromboembolice, rupturi musculare etc.). De aceea, în mod tradiţional forma clinică necomplicată este prezentată separat de formele clinice în care domină complicaţiile.

FACTORI PRECIPITANŢI

În circa jumătate din cazuri infarctul miocardic survine pe neaşteptate, *fără factori precipitanţi* şi *fără fenomene prodromale*. Aceasta se explică prin mecanismul patogen principal ce produce necroza: fisura unei plăci ateromatoase nestenozante (în 1/2 din cazuri), bogată în lipide, urmată de formarea *unui tromb ocluziv la nivelul fisurii*.

Fisurarea plăcii de aterom este adesea un fenomen aleator, de aceea nu este indusă de cele mai multe ori de factori precipitanţi. Totuşi, în mod excepţional, fisura plăcii poate fi provocată de suprasolicitări mecanice, iar formarea şi definitivarea trombului grefat pe fisură poate fi influenţată de factori neurou-morali; astfel, debutul unor infarcte poate să fie asociat cu prezenţa unor factori precipitanţi.

Statisticile clinice confirmă aceste premize teoretice. Se consideră că din 100 de bolnavi care fac IMA, 50% se găsesc în repaus, 10% au debutul în somn, 10% au debutul în timpul unui efort mare, 20% în timpul unui efort moderat, iar 10% fac infarctul în condiţii speciale, de obicei în perioada de stare a altor afecţiuni. De asemenea, 20% din bolnavi se află în momentul debutului în perioada unui stres mental sau emoţional important.

Aceste observaţii confirmă ipoteza că o parte din factorii enumeraţi (efortul excesiv, stresul major) ar putea contribui la fisura plăcii; pe de altă parte, factorii care produc hipercatecolaminemie accelerează trombogeneza şi cresc necesarul de oxigen miocardic, ceea ce poate precipita instalarea necrozei.

Există, de asemenea, *o periodicitate circadiană a debutului infarctului,* ca de altfel a majorităţii accidentelor ischemice acute: vârful incidenţei debutului este dimineaţa între orele 5 şi 10, în momentele de maximă hipercatecolaminemie ale zilei.

Sintetizând, circumstanţele în care se poate produce IMA pot fi variate:
– fără factori precipitanţi (jumătate din cazuri);
– în condiţii de efort fizic excesiv sau important (o treime din cazuri);
– în condiţii de stres emoţional semnificativ (o cincime din cazuri);
– în timpul unor intervenţii de chirurgie generală la vârstnici sau la coronarieni cunoscuţi;
– în timpul unor intervenţii chirurgicale pe cord sau a unor proceduri de cardiologie invazivă;
– în timpul unor afecţiuni acute severe (accidente vasculare cerebrale, pneumonii severe la vârstnici, tromboembolii pulmonare etc.);
– în perioada de hipercatecolaminemie matinală.

Fenomene prodromale. Incidenţa unor simptome care preced debutul IMA variază după statistici, între 20 şi 60%.

Majoritatea acestor simptome apar ca durere coronariană de diverse aspecte precedând infarctul cu ore sau zile.

B. Theodorescu şi Şcoala de la Spitalul Colţea au descris începând din 1947 conceptul de *„iminenţă de infarct"*, superpozabil în bună măsură condiţiilor cuprinse în prezent în grupul *„anginei instabile"*. Indiferent de nuanţele de terminologie (iminenţă de infarct, preinfarct, sindrom coronarian intermediar, angină instabilă etc.), condiţia anginei instabile evoluează spontan spre infarct în aprox. 10–15% din cazuri, de unde obligaţia unei terapii agresive pentru această condiţie. Alte simptome premonitorii pot fi cele ale unei ischemii silenţioase cu diverse nivele de gravitate: anxietate, fatigabilitate, dispnee.

Luând în considerare toate simptomele premonitorii, la circa o treime din bolnavi, ele apar sub 24 ore, la altă treime apar între o zi şi o săptămână şi la ultima treime simptomele sunt între o săptămână şi o lună înaintea debutului IMA.

MANIFESTĂRI CLINICE LA DEBUT

La majoritatea infarctelor simptomul cardinal este durerea.

Există şi forme atipice, cu durerea absentă sau la care domină alte simptome.

1. **Durerea.** În infarct este de obicei o durere de tip coronarian, dar foarte intensă, prelungită şi fără răspuns la nitraţi;

– *localizarea durerii* este în majoritatea cazurilor retrosternală, adesea cu extensie precordială; infarctele inferioare pot produce durere retroxifoidiană sau epigastrică; rareori sediul principal al durerii este precordial, dar şi atunci se poate distinge o extensie anterioară; foarte rar, durerea se percepe exclusiv la sediile de iradiere;

– *iradierea* poate avea loc către oricare din sediile uzuale pentru durerea coronariană: în umărul sau pe membrul superior stâng, de elecţie pe latura cubitală; în ambii umeri, ambele braţe, ambele coate, sau ambele încheieturi ale pumnului; la baza gâtului, în mandibulă, interscapulovertebral, în epigastru etc.;

– *caracterul durerii* este de strivire, constricţie, apăsare; cu totul ocazional durerea poate fi asemănată cu o rană sfredelitoare sau o arsură;

– *intensitatea durerii* este foarte mare, adeseori de nesuportat, mult mai rar intensitatea este medie, iar în 5–10% din cazuri durerea poate fi absentă sau dominată de alte simptome;

– *durata durerii* este de zeci de minute – ore; de regulă dispare după 12–24 ore, odată cu definitivarea necrozei; persistenţa durerii peste acest interval sugerează fie prelungirea ischemiei, cu necroză instalată în trepte, fie pericardită periinfarct, fie expansiunea infarctului cu tendinţă la ruptură de cord (ambele ipoteze contraindică fibrinoliza), fie un alt diagnostic decât infarct (anevrism disecant de aortă, pancreatită, ulcer penetrant etc.); ocazional, infarctul se poate manifesta cu dureri coronariene scurte, sub limita de 20 minute acceptată pentru angină, dar repetate în cursul aceleiaşi zile;

– de obicei nu există factori declanşanţi evidenţi şi constanţi ai durerii din infarct; efortul fizic deosebit, stresul psihic intens sau intervenţiile chirurgicale sunt factori mai frecvent semnalaţi de bolnavi;

– durerea *nu cedează la nitroglicerină* sau alţi nitraţi şi nici la analgetice uzuale; adeseori chiar opiaceele nu au efect decât incomplet şi trecător.

Durerea din infarct este de regulă însoţită de *fenomene asociate*. Dintre acestea anxietatea, uneori extremă, este aproape constantă, iar bolnavii sunt cel mai adesea palizi şi cu transpiraţii profuze. Apar ocazional şi alte simptome şi semne la debut, mai frecvent hipotensiune, greaţă, vărsături, dispnee sau palpitaţii.

2. **Modificările TA** sunt frecvente în IMA, cel mai des bolnavii având *hipotensiune*. Aceasta apare în trei circumstanţe speciale: în infarctele inferioare, când este de natură reflexă, vagală (reflex Bezold-Jarisch, de vasodilataţie coronariană şi arterială sistemică la stimularea chemoceptorilor coronarieni prin ischemie); în infarctele inferioare cu prindere semnificativă de VD, a cărui afectare duce la lipsa de umplere a VS; în infarctele întinse antero-laterale, ca urmare a disfuncţiei de pompă. Hipotensiunea poate apărea însă şi prin alte mecanisme: iatrogen, prin exces de nitraţi, opiacee sau furosemid; însoţind tahiaritmii cu răspuns ventricular rapid; ca urmare a unei depleţii lichidiene semnificative prin vărsături, transpiraţii profuze, diaree.

Într-o minoritate de cazuri se poate constata *hipertensiune arterială* la debut, la bolnavi hiperreactivi, cu hipercatecolaminemie marcată, cu infarct nu prea întins şi, de regulă, cu HTA în antecedente. Hipertensiunea de debut nu este de obicei nici severă, nici persistentă, deoarece miocardul ischemic îşi reduce rapid *wall stress*-ul şi forţa de ejecţie, ca măsuri de autoprotecţie, sau valorile tensionale diminuă prin dezvoltarea unei disfuncţii latente de pompă. De aceea administrarea tratamentului antihipertensiv şi/sau vasodilatator la debutul IMA trebuie reevaluată permanent, căci dozele iniţiale devin adeseori excesive în următoarele zeci de minute.

3. **Fenomenele digestive** apar la debutul infarctului în peste jumătate din cazuri. *Vărsăturile,* relativ frecvente, sunt însoţite de *greaţă* şi se întâlnesc mai ales în infarctele inferioare; sunt produse prin reflexe vagale. Uneori vărsăturile însoţesc hipotensiunea semnificativă sau sunt induse de opiacee. *Diareea* sau senzaţia acută de evacuare intestinală sunt prezente mai rar şi sunt declanşate tot de reflexe vagale. Ocazional, în infarctele inferioare cu iritare frenică se descrie un *sughiţ* persistent, rezistent la tratament.

4. **Dispneea** poate deveni manifestarea dominantă în caz de infarct complicat cu disfuncţie de pompă. O polipnee moderată poate însă însoţi şi infarctul la debut, necomplicat, prin hipercatecolaminemie cu anxietate consecutivă.

5. **Palpitaţiile** sunt resimţite în mod evident atât în cazul tahiaritmiilor, cât şi al bradiaritmiilor, datorită hiperreactivităţii psihice obişnuită în infarct.

6. **Manifestările neurologice** mai rare la debutul infarctului, se pot prezenta ca sincopă, fie reflexă vagală, fie prin instalarea unui bloc complet, situaţie în care poate fi prezent şi fenomenul Adams-Stokes. Mai rar pot fi prezente manifestări neurologice de focar. În acest caz poate fi vorba de un infarct subendocardic ce însoţeşte un accident vascular cerebral primitiv, fie, în cazul unui interval de peste 12–24 ore de la debut, de o embolie cerebrală provenind de la un infarct miocardic cu tromb intracavitar (intraventricular sau intraatrial).

7. **Alte manifestări,** pot include o senzaţie inexplicabilă de *fatigabilitate,* sfârşeală, cu sau fără durere, dispnee sau aritmii. *Astenia fizică* accentuată poate fi adesea singurul simptom în infarctele indolore. Mai rar, bolnavii pot percepe *hiperpirexia* moderată ce însoţeşte în mod obişnuit infarctul în primele 2–5 zile de la debut.

EXAMENUL FIZIC

Examenul clinic este sărac şi nespecific la bolnavii cu infarct necomplicat. Majoritatea semnelor fizice survin de la eventualele complicaţii.

1. **Starea generală** este de regulă afectată. Majoritatea bolnavilor sunt anxioşi şi agitaţi în căutarea unei poziţii antalgice pe care nu o pot găsi. Mai rar, bolnavii stau imobili, necomunicativi, temându-se că mişcările le-ar putea face rău.

Dezechilibrul vegetativ din primele zeci de minute ale infarctului se manifestă fie predominant simpatic, fie predominant parasimpatic. Dominanţa simpatică apare mai ales în infarctele antero-laterale şi bolnavii apar palizi, cu transpiraţie rece şi respiraţie rapidă, superficială. Dominaţia parasimpatică apare în infarctele inferioare şi se manifestă prin hipotensiune, de obicei cu tegumente uscate, bradicardie şi fenomene digestive.

Atunci când există complicații hemodinamice, bolnavii au polipnee, eventual semne de hipoperfuzie cerebrală, periferică și splanhnică.

2. **Aparatul cardiovascular** nu are modificări specifice în forma comună, necomplicată.

Ritmul cardiac se prezintă ca tahicardie sinusală de 100–110/minut, în formele cu hipercatecolaminemie și de bradicardie sinusală, în formele vagotone din infarctele inferioare. Ritmul este tahicardic de regulă în disfuncția de pompă de diverse grade, iar extrasistolele ventriculare apar în primele ore, practic la totalitatea bolnavilor. Când infarctul se complică cu aritmii sau tulburări de conducere, acestea influențează în mod corespunzător pulsul și auscultația.

Tensiunea arterială este ușor crescută la hipersimpaticotonie și la vechii hipertensivi, este scăzută când sunt activate reflexele vagale și se menține, în multe cazuri, la valori normale.

Zgomotele cardiace și în special zgomotul I sunt adeseori asurzite în faza acută a infarctului. Prezența zgomotului IV, aproape constantă, se datorează complianței ventriculare scăzute prin ischemie. Adeseori complianța este mai sever alterată și atunci apare și galopul protodiastolic, care este, de asemenea, comun în formele cu insuficiență ventriculară.

În formele complicate poate apărea un suflu sistolic la vârf sau endapexian, cel mai adesea cu caracter rombic, produs fie de o insuficiență mitrală ischemică (cu diverse mecanisme de producere), fie de o insuficiență tricuspidă în cadrul unui infarct de ventricul drept, fie de o ruptură de sept intraventricular.

Frecătura pericardică apare la 10–20% din bolnavi, de regulă trecător, în zilele 2–3 de la debut, uneori însă cu persistență până la 14 zile. Aproape jumătate din acești bolnavi au lichid pericardic ecografic, dar acesta este rareori abundent. Frecătura persistentă însoțește de obicei infarctele întinse, cu remodelaj ventricular important. În mod excepțional frecătura inițială periinfarct, poate continua direct cu frecătura din sindromul Dressler (pericardita imunologică postinfarct ce apare după minimum 3 săptămâni de la debut).

Există adeseori semne de ateroscleroză concomitentă la nivel cerebral sau al extremităților (manifestări clinice, sufluri prin stenoze vasculare, diminuarea sau chiar abolirea pulsațiilor arteriale etc.).

3. **Alte aparate și sisteme.** *Aparatul respirator* prezintă modificări atunci când există stază de diverse grade; pot exista semnele unei bronhopneumopatii cronice prealabile.

Aparatul digestiv este de regulă normal. Fenomenele digestive reflexe pot fi însoțite de meteorism abdominal discret, care devine sever în caz de șoc cardiogen cu ischemie splanhnică. Ficatul de stază, cu lobul stâng dureros – mimând afecțiuni abdominale autonome – apare în special în infarctul de VD. O atenție aparte trebuie acordată bolnavilor cu infarct și antecedente ulceroase, la care tromboliza, anticoagularea sau aspirina pot produce hemoragii digestive sau reactivarea ulcerului, ambele mascate de regulă de simptomatologia de bază.

Aparatul uro-genital nu prezintă modificări patologice, cu excepția oligoanuriei din șoc.

Sistemul nervos în afara manifestărilor neuropsihice amintite, poate, în mod excepțional, să prezinte semnele unor afectări de focar; acestea se pot datora unei embolii dintr-un tromb intracardiac sau unui infarct cerebral, prin

hipotensiune prelungită acționând pe o circulație cerebrală afectată în prealabil de ateroscleroză. Există însă și posibilitatea unei relații inverse: hemoragie cerebro-meningee urmată de infarct miocardic subendocardic prin mecanism neurogen. În sfârșit, odată cu folosirea pe larg a trombolizei și anticoagulării în infarct, se pot produce hemoragii cerebro-meningee iatrogene.

EXPLORAREA PARACLINICĂ

Pentru diagnosticul pozitiv de infarct în majoritatea cazurilor este suficientă interpretarea datelor triadei clasice: clinică – ECG – enzime. Pentru evaluarea stării funcționale cardiace, a prezenței unor complicații și, mai ales pentru conducerea tratamentelor de reperfuzie, sunt necesare însă tehnicile de imagistică ecografică, radioizotopică și, îndeosebi, prin angiocoronarografie de contrast.

DATE BIOLOGICE

Concentrația serică a produșilor de citoliză miocardică este, în general, paralelă cu întinderea necrozei, în timp ce alte constante biologice se modifică în raport cu reacția catecolaminică și răspunsul inflamator.

Enzimele miocardice și alți produși de citoliză. În urma necrozei miocardice se eliberează din celule și se pot izola în ser o multitudine de enzime de citoliză, dar și mioglobină, fragmente de miozină, microelemente etc. Dintre acestea, în prezent au utilitate clinică creatinfosfokinaza și lacticodehidrogenaza cu izoenzimele lor și, în măsura în care primele nu sunt disponibile, transaminaza glutam-oxalică și mioglobina serică. Cinetica apariției în ser a acestor produși de citoliză după instalarea necrozei este prezentată în fig. 2.

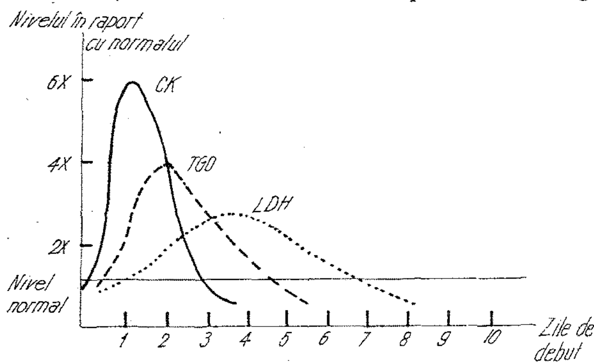


Fig. 2. – Cinetica enzimelor miocardice în IMA

În mod clasic se consideră că o *creștere enzimatică* este diagnostică pentru citoliză miocardică dacă se atinge cel puțin *dublul valorilor normale* pentru acea enzimă, iar cinetica eliberării sale în ser este compatibilă cu cea teoretică. Creșterea enzimatică ce nu îndeplinește aceste condiții ar fi nediagnostică pentru necroza miocardică.

Acest punct de vedere a fost unanim acceptat înaintea introducerii pe larg a procedurilor de dezobstrucție coronariană. În prezent nu toți autorii acceptă că dublul normalului și cinetica adecvată sunt obligatorii pentru ca un produs de citoliză miocardică să fie martor de necroză. Cinetica normală poate fi alterată atât prin obstrucția coronariană „în trepte", destul de frecventă, cât și prin dezobstrucția gradată. Ambele pot conduce la eliberarea în cuante a enzimei, care poate să nu atingă dublul concentrației normale. De aceea, interpretarea creșterii produșilor de citoliză miocardică în context de boală coronariană trebuie făcută nuanțat, ținând seama în special de prezența altor surse posibile de eliberare a markerului.

Valorile normale ale unor produși de citoliză cardiacă sunt prezentate în tabelul II, iar cinetica acestora în figura 2.

Creatinfosfokinaza (CK), împreună cu *isoenzima* sa *MB*, sunt în prezent cei mai folosiți markeri serici de necroză miocardică pentru practica clinică.

Creșterea CK după instalarea infarctului este promptă și cantitatea eliberată este proporțională cu masa necrozei. Ea este precis dozată seric prin metode relativ ieftine.

TABELUL II

Enzimele de citoliză miocardică

Enzima	*Valori normale*	*Debut (ore)*	*Maxim (ore)*	*Dispariție (zile)*	*Afecțiuni necardiace în care crește*
TGO	0–35 u	8–12	18–36	3–4	boli hepatobiliare, ICC boli musculare TEP, AVC, infarct renal
LDH	25–100 u (Harrison)	24	72–96	7–14	boli hepatobiliare, ICC boli musculare, TEP anemii hemolitice, leucemii, cancere, boli renale
LDH_1	15–25% din LDH	8–24	72–96	7–14	boli hematologice și renale
CK	25–90 u (Harrison)	4–8	24	1–5	boli musculare, TEP, boli renale, intestinale, AVC
CK–MB	< 5% din CK	3–6	12–24	1–3	boli intestin, uter, diafragm, limbă

Legendă: AVC = accident vascular cerebral
ICC = insuficiență cardiacă congestivă
TEP = tromboembolism pulmonar.

Enzima crește în ser la 4–8 ore de la debut, atinge un maxim la 24–36 ore și revine la normal în 3–5 zile. O determinare seriată la interval de 12 ore în primele 2 zile și apoi zilnic până la normalizare este suficientă pentru o estimare semnificativă a mărimii necrozei în numeroase cazuri.

Utilizarea CK în evaluarea necrozei miocardice acute este limitată de două probleme: relativa lipsă de specificitate pentru miocard și dificultățile legate de cantificarea necrozei în caz de reperfuzie miocardică.

CK se mai găsește în cantități mari în mușchii scheletici și creier și în cantități moderate în intestin și plămâni. Dintre condițiile mai des coexistente cu IMA care ar putea duce la creșterea de CK extracardiacă sunt de menționat: tromboembolismul pulmonar, accidentele vasculare cerebrale, traumatismele musculare (de ex. în urma unor eventuale sincope), injecțiile intramusculare, convulsiile. Se consideră că în timpul IMA se întâlnesc creșteri fals pozitive de CK în circa 15% din cazuri. Utilizarea, în locul CK, a isoenzimei sale CK–MB, care este mai specifică pentru miocard, rezolvă de obicei această problemă.

Problema cantificării enzimatice a necrozei este influențată de unii factori posibili de eroare:

– gradul perfuziei locale: zona centrală a necrozei, neperfuzată, nu eliberează enzimă astfel încât necrozele masive și compacte sunt subestimate;

– viteza degradării enzimei, în țesutul necrozat și în circulație;

– viteza eliminării renale a enzimei;

– apariția reperfuziei miocardice: fluxul de reperfuzie antrenează în circulație o cantitate mare de enzime, mimând o necroză întinsă, dar reduce, pe de altă parte, prin oxigenare, mase de țesut necrozat.

Prin măsurarea valorilor enzimatice la intervale scurte de timp se poate identifica vârful suplimentar al curbei enzimatice care sugerează existența reperfuziei. Aceasta mai poate fi identificată prin evaluarea unor subforme ale izoenzimelor CK, denumite isoforme, al căror profil se modifică rapid în caz de reluare a fluxului miocardic.

Isoenzimele CK au fost identificate prin electroforeză: MM (predominant musculară), BB (predominantă în creier – „brain") și MB, care este caracteristică miocardului.

În miocard proporția isoenzimelor CK este de 80% pentru MM și 20% pentru MB. În ser, în mod normal, activitatea CK–MB este doar de 5% din activitatea CK total, căci există și isoenzime MM și BB provenind din alte organe. În timpul infarctului de miocard CK–MB crește în mod absolut, după o cinetică asemănătoare cu a CK totale. De asemenea, crește proporția CK–MB față de CK total. Determinarea precisă a valorilor absolute ale CK–MB se face prin dozare radioimunologică, o metodă mai scumpă și mai puțin accesibilă. De aceea, de regulă se utilizează dozarea CK totale și numai în caz de necesitate (posibil rezultat fals pozitiv, cercetare) se dozează CK–MB.

Dintre condițiile care pot altera specificitatea CK–MB pentru IMA și care pot influența diagnosticul sunt de notat:

– creșterea CK–MB în alte cazuri de liză cardiomiocitară decât IMA, ca de ex. miocardita acută, cardiochirurgia, traumatismele pe cord, cateterismul cardiac, starea de șoc;

– creșterea moderată a CK–MB observată uneori după un efort fizic viguros, în special la sportivi de performanță;

– posibile creşteri limită ale CK–MB şi în angina instabilă, în absenţa unei lize cardiomiocitare certe.

Cu toate puţinele cazuri de lipsă de specificitate, CK–MB rămâne unul din markerii de citoliză miocardică cei mai valoroşi în clinică, deoarece situaţiile cu ambiguitate de interpretare sunt rare şi rezolvabile prin corelaţii clinico-paraclinice. De regulă creşterea ciclică a CK–MB în condiţii clinice de sindrom coronarian acut semnează diagnosticul de necroză miocardică.

Isoformele CK sunt subforme ale isoenzimelor CK ce se deosebesc prin punctele lor isoelectrice. Până în prezent s-au identificat câte trei isoforme pentru CK–MM şi pentru CK–MB, dar numai isoformele MM au putut fi dozate în mod reproductibil. În momentul necrozei, în sânge se eliberează numai isoforma MM_3, care, în timp şi cu rată constantă, este degradată în plasmă în isoformele MM_2 şi MM_1. Raportul MM_3/MM_1 poate astfel identifica momentul exact al debutului necrozei. În plus, dacă există reperfuzie, profilul distribuţiei isoformelor se schimbă brusc, cu creşterea proporţiei MM_3.

Lacticodehidrogenaza (LDH) constituie un marker de necroză miocardică util atunci când debutul necrozei este vechi de câteva zile, căci cinetica sa plasmatică este lentă.

LDH începe să crească în ser la 24–48 ore de la debut, atinge un maxim la 3–6 zile şi revine la normal după 1–2 săptămâni; dozarea enzimei este deci utilă pentru diagnosticul retrospectiv al IMA.

Dezavantajul principal al LDH este specificitatea foarte slabă pentru miocard. În afara unor surse comune cu CK totală (muşchi scheletici, plămâni, rinichi), LDH mai poate fi eliberată în boli hepatice, neoplasme şi variate boli eritrocitare, inclusiv după hemoliza prin proasta manipulare a probei de sânge recoltată. Dintre afecţiunile ce pot fi mai des asociate cu IMA şi care duc la creşterea LDH sunt de notat toate formele de insuficienţă cardiacă cu stază hepatică sau pulmonară, inclusiv edemul pulmonar acut, şocul cardiogen şi tromboembolismul pulmonar.

Specificitatea LDH este crescută prin analiza activităţii izoenzimelor acesteia, LDH conţine 5 izoenzime, dintre care cea mai rapidă la migrarea electroforetică, LDH_1 este conţinută predominant în miocard, în timp ce muşchii scheletici şi ficatul conţin predominant LDH_4 şi LDH_5, fracţiuni cu migrare lentă.

LDH_1 are o bună sensibilitate pentru IMA (95% din cazuri), are o cinetică ceva mai rapidă ca LDH total (creşte în ser la 8–24 ore de la debut, vârful şi eliminarea fiind însă asemănătoare cu LDH totală) şi este relativ specifică pentru necroza miocardică.

O altă modalitate de exprimare a rezultatului este de determinare a raportului LDH_1/LDH_2, a cărui creştere peste 0,75 are o sensibilitate şi o specificitate de peste 90% pentru necroza miocardică.

Evaluarea LDH şi LDH_1 nu trebuie aplicată de rutină, ci atunci când este necesar un diagnostic retrospectiv al IMA şi/sau când există nesiguranţă în interpretarea determinării CK şi/sau subformelor acesteia.

Transaminaza glutam-oxalică (TGO), denumită şi aspartat aminotransferază (AST) este un marker enzimatic clasic folosit pentru diagnosticul pozitiv al IMA.

Motivul principal al utilizării extensive a TGO este faptul că metoda de determinare este foarte ieftină şi este larg disponibilă, datorită utilizării de rutină în explorarea hepatică.

Enzima este sensibilă pentru necroza miocardică, dar nu este specifică. Este crescută în multe afecţiuni concomitente cu infarctul, ca boli cu citoliză hepatică, inclusiv ficatul de stază, afecţiuni pulmonare, inclusiv tromboembolismul, afecţiuni musculare, inclusiv injecţii i.m., starea de şoc, accidentele vasculare cerebrale etc. Cinetica este intermediară între CPK şi LDH, cu creşterea nivelului seric la 8–12 ore de la debut, atingerea maximului la 18–36 ore şi revenirea la normal la 3–4 zile. Determinarea concomitentă a activităţii transaminazei glutam-piruvice, mai specifică pentru citoliza hepatică, poate uneori orienta asupra originii creşterii TGO. În consecinţă, TGO nu are faţă de ceilalţi markeri enzimatici de necroză miocardică decât avantajul preţului scăzut, cu dezavantaj principal în lipsa specificităţii.

Mioglobina plasmatică este un produs de citoliză utilizat uneori în diagnosticul pozitiv al necrozei miocardice datorită precocităţii eliberării sale. Ea apare în ser în primele 3 ore de la debut şi atinge maximul între 3–18 ore de la debut, deci mai rapid ca CK sau CK–MB. Este eliminată rapid prin rinichi (normalizare în 2–3 zile). Este un marker foarte sensibil de necroză, dar nespecific, fiind prezent şi în muşchiul striat şi eliberat deci în traumatisme musculare şi şoc. În plus, sunt observaţii de creştere a mioglobinei în ischemii miocardice acute în care nu s-a putut confirma necroza prin alte mijloace. Estimarea întinderii necrozei se poate face numai semicantitativ, căci eliberarea din zona de necroză are loc neuniform, în cuante (fenomenul „stacatto"). Pe de altă parte, promptitudinea apariţiei în ser a fost utilizată pentru identificarea eventualei reperfuzii.

Troponina poate fi determinată în practica clinică printr-un test rapid ce foloseşte anticorpi monoclonali; rezultate fals pozitive apar în miocardite şi traumatisme cardiace, dar, se pare, şi în unele cazuri de angină instabilă.

Lanţurile uşoare ale miozinei dozate plasmatic au fost recent utilizate cu succes în mod experimental pentru cantificarea necrozei, chiar în condiţii de reperfuzie miocardică precoce (sub 6 ore).

În concluzie, dozarea produşilor de citoliză este utilizată pentru:

– diagnosticul pozitiv al necrozei miocardice; metoda are maximă utilitate în special când ECG este nespecifică (infarct non Q, BRS major, tahiaritmii, bloc AV complet, sechelă de infarct miocardic etc.);

– diagnosticul extensiei infarctului;

– estimarea întinderii necrozei; metoda cea mai folosită este cea a curbei enzimatice a CK, dar şi simpla valoare maximă atinsă de oricare dintre markeri este relativ proporţională cu întinderea infarctului.

Alte modificări biologice. În plasmă apar în faza acută a infarctului unele modificări nespecifice, determinate în special de hipercatecolaminemie şi de reacţia inflamatorie.

Hiperglicemia de stres este prezentă cu valori moderat crescute (150 mg%) în primele 24–48 ore, uneori persistente câteva zile. De multe ori infarctul demască un diabet latent, atunci când saltul hiperglicemic iniţial este prea mare (peste 180 mg%) sau persistent.

Hiperleucocitoza apare în prima zi, dispare după prima săptămână, este moderată şi se datorează atât hipercatecolaminemiei, cât şi reacţiei inflamatorii; uneori poate lipsi.

Creşterea VSH apare din zilele 2–3, este importantă (60–100 mm la o oră) şi retrocedează în 2–3 săptămâni. Se datorează reacţiei inflamatorii ce însoţeşte

necroza dar, în caz de pericardită prelungită, revenirea la normal se poate prelungi la câteva săptămâni.

Creşterea *fibrinogenului* plasmatic este de asemenea moderată (de obicei sub 1 000 mg%), apare mai tardiv (la 3–5 zile) şi durează mai mult decât creşterea VSH (circa 1 lună). Ca şi aceasta, hiperfibrinemia poate persista în caz de pericardită prelungită.

Proteina C reactivă şi alţi markeri de inflamaţie acută sunt prezenţi în prima săptămână de la debutul necrozei.

Modificările coagulării sunt trifazice şi nu au valoare diagnostică.

În primele 48 ore există o stare de hipercoagulabilitate globală, de care trebuie ţinut cont în timpul tratamentelor trombolitic şi/sau anticoagulant. Urmează 4–5 zile de hipocoagulabilitate moderată, şi apoi 2–3 săptămâni de revenire la o uşoară hipercoagulabilitate.

Modificările lipidelor serice apar după primele 24 ore şi durează circa 2 luni. Lipidele sunt influenţate în această perioadă de mulţi factori cu acţiune divergentă (stresul, repausul la pat, dieta etc.). Există o scădere relativ constantă a HDL colesterolului şi adeseori şi o scădere a colesterolului total. Evaluarea factorilor de risc aterogeni de natură lipidică trebuie amânată la peste două luni de la debutul IMA; ea este obligatorie, în special, la persoanele cu infarct sub vârsta de 60–65 ani.

Catecolaminele serice şi renina plasmatică sunt crescute în primele zile de la debutul infarctului; creşterea lor pare a avea o semnificaţie prognostică.

ELECTROCARDIOGRAMA

Modificările ECG elementare din infarctul miocardic au fost descrise prima dată la om de Pardee în 1920. În prezent electrocardiograma reprezintă o explorare fundamentală pentru IMA şi, de obicei, prima cu care se începe evaluarea. Ea are valoare diagnostică, prognostică şi de conducere a terapiei, este ieftină şi reproductibilă.

Studii pe serii mari de bolnavi au arătat că prima ECG este de obicei diagnostică pentru IMA în 60% din cazuri, în 25% din cazuri are modificări, dar nu tranşează diagnosticul şi în 15% din cazuri e normală. Înregistrările seriate cresc sensibilitatea la 95% şi foarte puţine infarcte, mici sau situate în zone mute electric, mai păstrează ECG un aspect normal.

ECG dă informaţii privind topografia şi întinderea infarctului şi are, în acest fel, valoare prognostică.

Deoarece în prezent terapia trombolitică se aplică de regulă numai infarctelor cu aspect iniţial de leziune subepicardică şi evolutivă spre unda Q, ECG capătă deci valoare specială în decizia şi conducerea terapiei.

În sfârşit, dar nu mai puţin important, monitorizarea ECG decelează tulburările de ritm şi conducere din infarct, adesea grave şi cu potenţial letal.

Modificările ECG elementare din IMA. Clasic, modificările ECG induse de scăderea până la oprire a fluxului coronarian sunt asociate cu cele *trei tipuri principale de modificări funcţionale: ischemia, leziunea şi necroza* (moartea celulară). În principiu, ischemia reprezintă o afectare funcţională mai uşoară şi ea modifică numai unda T (repolarizarea); leziunea presupune o injurie celulară mai severă, dar încă reversibilă şi ea afectează depolarizarea tardivă (seg-

mentul ST); necroza afectează depolarizarea, cu dispariția undei R și transmiterea undei de potențial endocavitar (unda Q). În practică se întâlnesc excepții de la această divizare tranșantă, de exemplu unda T inversată poate fi unicul semn al unei necroze miocardice mai vechi sau unda Q tranzitorie poate apărea în ischemia de tip Prinzmetal, la care nu se produce necroză. Totuși, în practică, asocierea: ischemie-modificări T, leziune-modificări ST, necroză-undă Q este folositoare diagnosticului și explică majoritatea etapelor evolutive ale infarctului.

Ischemia presupune o prelungire a duratei repolarizării în teritoriul ischemiat. În mod normal repolarizarea are loc invers decât depolarizarea, deci de la epicard spre endocard.

În caz de ischemie în zona subepicardică întârzierea repolarizării în acest teritoriu face ca unda generată de repolarizare să progreseze de la endocard (unde s-a produs mai precoce) spre epicard, deci invers decât normal. În consecință, unda T devine inversată, negativă.

Leziunea electrică a fost explicată prin două teorii: aceea a curentului de leziune, de repaus, diastolic și aceea a curentului de leziune activ, sistolic (fig. 3). Se știe că, în repaus, celulele sănătoase polarizate, au interiorul electronegativ, deci la suprafață celulară, care este accesibilă explorării externe, sarcina este pozitivă. Depolarizarea produce la suprafața celulelor electronegativitate, iar repolarizarea readuce pozitivitatea externă.

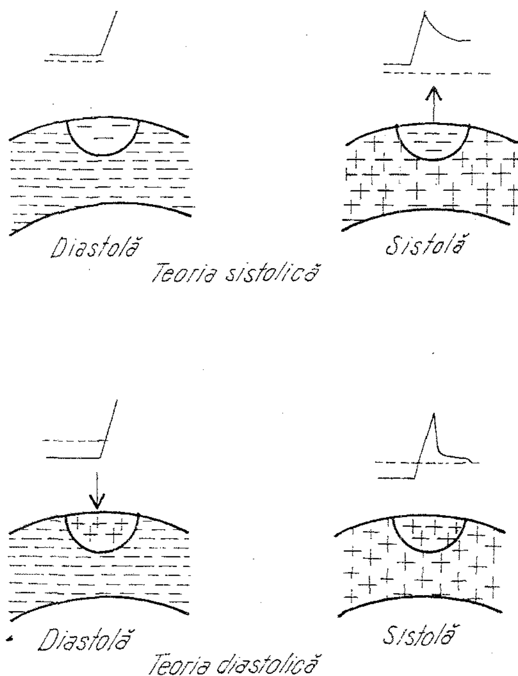


Fig. 3. – Teoriile electrofiziologice privind geneza curentului de leziune

Teoria curentului de leziune diastolic presupune că celulele lezate nu mai sunt capabile să-şi menţină polaritatea normală în repaus (diastolă), deci vor fi la suprafaţă mai electronegative ca cele sănătoase. Dacă luăm ca exemplu o zonă lezată subepicardic, în diastolă vectorul electric înregistrat de un electrod de la suprafaţa inimii va fi negativ, deci cu o subdenivelare a segmentului T–Q. Echipamentul ECG uzual, de curent alternativ, este construit astfel încât el consideră segmentul diastolic (T–Q) drept linia de referinţă izoelectrică. El va deplasa astfel întreg traseul în sus, şi deci modificarea de bază va fi o supradenivelare ST, care este semnul ECG tradiţional al leziunii subepicardice. Echipamente ECG experimentale de curent continuu înregistrează însă efectiv în aceste cazuri o subdenivelare TQ faţă de linia izoelectrică iniţială.

Teoria curentului de leziune sistolic consideră că fenomenul electric principal al zonei lezate are loc, totuşi, în sistolă.

Pentru explicarea lui au fost formulate două ipoteze: una susţine că zona lezată se depolarizează mai târziu ca cea sănătoasă; cealaltă, că depolarizarea se face la timp, dar zona lezată se repolarizează mai precoce ca miocardul normal. Luând din nou exemplul unei zone de leziune situată subepicardic, ambele teorii „sistolice" dau acelaşi rezultat al vectorului electric: în perioada imediată succesivă complexului QRS (de polarizare normală), zona lezată este pozitivă la suprafaţă (fie nu a apucat să se depolarizeze, fie a început să repolarizeze mai rapid ca miocardul sănătos). Deci, vectorul electric de suprafaţă va fi îndreptat spre zona lezată, subepicardică şi va rezulta o supradenivelare de ST.

În cazul în care zona lezată este subendocardică, direcţia vectorului va fi inversă, pentru toate ipotezele, pe ECG de suprafaţă înregistrându-se o subdenivelare ST.

Controversa originii diastolice sau sistolice a curentului de leziune este veche şi, pe rând, au predominat argumente în favoarea uneia sau alteia, fără ca vreodată una din teorii să poată fi eliminată. În prezent există mai multe argumente experimentale în favoarea teoriei diastolice, dar unele aspecte, cum ar fi cel al formei supradenivelării (subdenivelării) ST nu pot fi explicate decât prin teoria sistolică. Probabil că în realitate ambele fenomene, diastolic şi sistolic, coexistă.

Necroza celulară produce o imagine ECG de undă Q patologică: largă de cel puţin 0,04 secunde, adâncă cel puţin cât un sfert din unda R care îi urmează, adeseori croşetată, nou apărută în context clinic sugestiv. Există două concepte pentru explicarea acesteia. Primul consideră că zona necrozată este inertă electric şi ECG de suprafaţă înregistrează potenţialul endocavitar din dreptul necrozei, deci vectorul depolarizării peretelui opus, ce se face de la endocard spre epicard şi se îndepărtează de electrodul explorator. Al doilea concept consideră că necroza, inertă electric, nu mai contribuie la vectorul iniţial care dădea aspectul QRS normal. Aşadar, vectorul infarctului ar fi egal dar opus în direcţie cu vectorul generat de acea porţiune de miocard înainte de necroză. Teoria ar explica atât unda Q în infarctul transmural, cât şi pierderea parţială a amplitudinii R în infarctul netrasmural. Specificitatea ultimului semn este redusă. De altfel, dinamica necrozei în infarct, cu interferenţe frecvente de ţesut lezat (siderat), necrotic şi cicatriceal (ultimul poate deforma arhitectura miocardică) şi inerţia electrică posibilă a miocardului lezat, dar încă viabil, fac necesară interpretarea nuanţată a aspectului ECG de necroză miocardică.

Evoluția tipică a ECG în IMA. În cazul unui infarct cu extindere transmurală, ECG are în mod obişnuit (circa două treimi din cazuri) o evoluție în trei stadii (fig. 4):

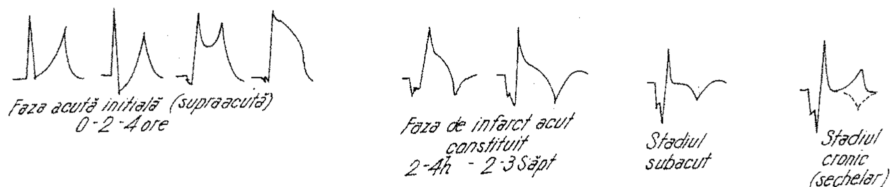


Fig. 4. – Evoluția ECG în cadrul stadiilor IMA

a) *Stadiul acut* se întinde de la debut până la 2–3 săptămâni şi pe parcursul său se întâlnesc toate cele trei modificări electrice de bază (necroză = N; leziune = L şi ischemie = I). Stadiul acut are, din punct de vedere ECG, dar şi clinic, două faze: inițială, în care necroza nu se identifică şi de infarct acut constituit.

Faza acută inițială, denumită de unii cardiologi, cum ar fi Şcoala de la Mayo – Rochester, SUA şi *faza supraacută,* se întinde de la debut până la circa 4 ore (uneori mai puțin) şi cuprinde modificări severe de fază terminală, dar fără apariția undei de necroză (faza LI). Se pot distinge, din punct de vedere electric, patru momente, care apar întotdeauna în ischemia experimentală. În clinica umană, unde înregistrările ECG ale primelor minute de obicei lipsesc, momentele inițiale, poate cu excepția undei Pardee, nu sunt de cele mai multe ori identificate, sau pretează la interpretări diagnostice eronate.

În faza supraacută, pe ECG se pot distinge (vezi fig. 4):

– unde T pozitive, ample, simetrice, corespunzând unei ischemii subendocardice inițiale;

– subdenivelare ST, care se asociază rapid undelor T pozitive şi simetrice;

– progresia subdenivelării ST către supradenivelarea ST, cu persistența undei T pozitive şi ample, astfel că supradenivelarea ST este concavă în sus;

– progresie către marea undă monofazică, denumită unda Pardee, în care supradenivelarea ST, devenită extremă şi convexă în sus, înglobează unda T şi chiar, uneori, unda R, având debutul către vârful acesteia.

Faza de infarct acut constituit se întinde de la 2–4 ore la 2–3 săptămâni de la debut şi cuprinde toate trei leziunile ECG elementare (NLI):

– supradenivelarea ST, convexă în sus (leziune subepicardică) este elementul caracteristic al acestei faze; în primele ore supradenivelarea ST poate avea oscilații de amplitudine, explicate, de cele mai multe ori, prin fluctuații ale fluxului coronar rezidual date de vasomotricitatea coronariană peritrombotică; o scădere bruscă a supradenivelării ST (însoțită şi de alte semne ECG şi clinice) poate semnifica apariția reperfuziei miocardice (terapeutice şi, mai rar, spontane). De regulă, însă, după primele 24 ore, supradenivelarea ST se reduce progresiv, păstrând permanent aspectul convex în sus. Ea dispare de obicei între 4 zile şi 14–21 zile de la debut;

– apariția undei Q de necroză, la foarte scurt timp după dezvoltarea undei Pardee *și progresia sa concomitentă cu pierderea de potențial a undei R*. În unele cazuri unda Q este foarte precoce, însoțind unda Pardee sau numai supradenivelarea ST însoțită de T pozitivă, amplă; alteori apariția undei Q poate întârzia până la 24 ore. Evoluția segmentului ST, cât și momentul apariției undei Q sunt dependente de prezența, mărimea și variația fluxului coronarian rezidual;

– apariția undei T negative, simetrice, de ischemie subepicardică ce se degajă gradat din unda monofazică, de obicei puțin mai târziu decât apariția undei Q, dar progresând paralel cu evoluția acesteia. Unda T negativă și amplă domină faza terminală după primele 3–4 zile de la debut.

Modificările ECG din faza acută sunt în general ample și de aceea pot influența și fenomenele electrice la distanță. De regulă, în faza acută, derivațiile ECG opuse celor directe arată imagini ECG „în oglindă", în special subdenivelare ST și undă R amplă, în replică la supradenivelarea ST și unda Q de necroză. Aceste imagini se șterg progresiv în următoarele stadii.

b) *Stadiul subacut* (de infarct recent) se întinde de la 2–3 săptămâni până la 2–3 luni, adică de la revenirea ST la linia izoelectrică până la eventuala normalizare a undei T. Aspectul ECG este deci de necroză și ischemie (N, I). De regulă unda Q nu se modifică semnificativ în această perioadă, iar unda T negativă devine mai puțin amplă sau se poate pozitiva.

c) *Stadiul cronic* (de infarct vechi, *sechelar*) se întinde dincolo de cele 2–3 luni inițiale și pe ECG persistă numai unda Q patologică, fără modificări de fază terminală. Uneori unda Q are tendința, în primele săptămâni, să-și reducă magnitudinea.

Față de această evoluție relativ standard a infarctului cu unda Q, pot interveni trei excepții importante, izolate sau asociate:

1. *persistența indefinită a supradenivelării ST*, de obicei asociată și cu unda T inversată (L, I); aspectul se numește imagine „ECG înghețată" și se întâlnește la circa jumătate din infarctele anterolaterale, dar sub 5% din cele inferioare. Se consideră că dacă supradenivelarea ST nu a dispărut în 3 săptămâni, sunt șanse minime ca aceasta să se întâmple în continuare. Imaginea „înghețată" este asociată frecvent cu un remodelaj ventricular de amploare: anevrism ventricular sau zonă largă, diskinetică; totuși, sensibilitatea și specificitatea acestui tip de imagini pentru anevrismul ventricular nu sunt foarte bune și în prezent se consideră că imaginea „înghețată" este martora unei necroze inițiale foarte întinse, indiferent de tipul de cicatrice care o urmează. Trebuie notat faptul că prezența unui aspect NLI pe o singură electrocardiogramă nu poate decide dacă este vorba de un infarct în faza acută sau de o imagine „înghețată"; răspunsul poate fi dat dacă există o ECG prealabilă, sau pe baza ECG seriate coroborate cu contextul clinic;

2. *persistența indefinită a undei T negative*, de ischemie subepicardică (imagine NI); aceasta corespunde, de regulă, unei ischemii reziduale periinfarct;

3. *dispariția, în timp, a undei Q patologice* (20% din cazuri); aceasta se datorează contracției zonei cicatriceale, care devine intramurală și deci înconjurată de miocard activ, cu unde de potențial ce anulează unda Q; mult mai rar, anularea undei Q se face printr-un nou infarct pe peretele opus.

Așadar, sechelele ECG ale unui infarct cu undă Q se pot manifesta: prin imagine „înghețată", tip N.L.I.; prin undă Q și undă T negative; prin undă Q

izolată; prin undă T negativă izolată sau chiar prin dispariția completă a oricărui semn electric. La un an, circa 1/5 din ECG nu mai au undă Q și deci sunt nediagnostice pentru sechele de infarct.

Prezența undei Q identifică cicatricea de infarct verificată necropsic cu o sensibilitate de 90% și o specificitate de 60%, cifre variind cu localizarea (mai mici pentru infarctele laterale și cele inferioare).

Infarctul cu undă Q și infarctul non Q. Studiile inițiale au atribuit modificările de infarct cu undă Q infarctelor transmurale; în replică, infarctele (dovedite enzimatic și clinic) fără dezvoltare de undă Q au fost echivalate cu cele netransmurale (sau subendocardice, după zona ce este prima afectată într-un infarct).

Confruntările anatomo-patologice ulterioare au identificat importante excepții în ambele sensuri. Au fost identificate infarcte transmurale (20% din total) uneori întinse, fără undă Q, cu explicație probabilă a anulării vectorilor Q opuși. Situația inversă este, de asemenea, frecventă: infarcte cu undă Q ce nu sunt transmurale; cel mai des acestea cuprind peste o treime din grosimea peretelui și sunt relativ întinse.

Evoluția electrocardiografică a infarctelor non Q este polimorfă, având ca numitor comun apariția unor modificări importante de fază terminală care sunt persistente.

Dintre *modificările ECG mai frecvente* din infarctul non Q menționăm:

– *subdenivelare ST amplă cu undă T negativă* (aspectul cel mai des întâlnit);

– *unde T negative ample, persistente;* uneori aceste unde sunt gigante și se însoțesc de alungirea intervalului QT; se consideră că moartea subită e mai frecventă în aceste cazuri;

– *leziune și ischemie subepicardică,* neînsoțite de undă Q, ci doar, eventual, de o amputare moderată de undă R; evoluția naturală a fazei terminale în aceste cazuri poate fi ca în infarctul cu undă Q, exceptând aspectul de necroză.

Modificări ST–T asemănătoare, în special ca în primele două variante, apar și în angina instabilă și chiar în angina stabilă. Pledează pentru IM non Q persistența modificărilor, peste 3–4 zile aspect ce trebuie coroborat cu datele clinice și enzimatice.

Există numeroase alte condiții ce dau modificări asemănătoare de ST–T, scăzând specificitatea modificărilor ECG pentru infarctul non Q: miocardita, pericardita, repolarizarea precoce, boli metabolice, diselectrolitemii, accidente vasculare cerebrale, starea de șoc etc. De aceea, în cadrul triadei diagnostice de infarct, pentru infarctele non Q criteriul ECG trebuie considerat drept nediagnostic.

Infarctele netransmurale se deosebesc din punct de vedere clinic și prognostic de cele transmurale prin două caracteristici principale:

– remodelajul ventricular este modest, sau absent, fără anevrism ventricular sau zone dischinetice;

– ele se datorează, cel mai des, unei tromboze coronare incomplete, fluxul rezidual nereușind să asigure decât viabilitatea zonei subepicardice, mai rezistentă la hipoxie.

În consecință, infarctele netransmurale au un prognostic imediat mai bun, dar tendință mai mare la recidivă (completarea trombozei).

Chiar dacă infarctele non Q nu se suprapun în întregime peste cele netransmurale, ele identifică o populație cu caracteristici diferite de ale infarctelor cu undă Q. Infarctele non Q afectează în general mai puțin funcția cardiacă, au o mortalitate inițială mai redusă, dar necesită o explorare ulterioară și un tratament antiischemic mai susținute.

Ischemia la distanță. În timpul fazei acute a infarctului cu undă Q se întâmplă adeseori ca în derivații ECG aflate la distanță de cele ce privesc direct necroza să apară modificări de tip ischemolezional, de obicei subdenivelare ST patologică. Exemplul cel mai frecvent este dat de subdenivelarea ST în V_1–V_4 în timpul evoluției infarctelor inferioare. Aspectul poate fi dat:

– de o imagine ECG „în oglindă“, subdenivelarea ST fiind imaginea indirectă a supradenivelării ST din derivațiile opuse;

– de un fenomen ischemic real, datorat de obicei unei stenoze coronariene severe și care a fost până atunci mascat prin circulația colaterală provenind din teritoriul în prezent în curs de infarctizare.

Se consideră însă după lungi controverse că, indiferent de mecanism, aspectul ECG ischemolezional la distanță apare în infarcte întinse și cu prognostic mai rezervat.

Localizarea topografică a infarctului. Corelații cu teritoriul coronarian afectat. Precizarea topografică a localizării anatomice a infarctelor ventriculare este standardizată și se face relativ ușor dacă se utilizează toate cele 18 derivații convenționale (6 derivații standard și 18 unipolare toracice, din care 6 precordiale stângi, 3 posterioare și 3 precordiale drepte). Variațiile de poziție ale cordului în torace și rotațiile axului electric sau depărtarea electrozilor exploratori de cord nu influențează semnificativ această topografie (tabelul III).

TABELUL III

Relațiile topografice dintre localizarea necrozei și derivațiile ECG în care apar semne directe de IMA

Localizarea IM	*Derivațiile ECG cu semne directe*
Anterior	V_1–V_4
Lateral	V_5, V_6, D_1, aVL
Inferior	D_3, aVF, D_2
Postero-vertebral	V_7–V_9
Ventricul drept	V_{3R}–V_{5R}
Lateral înalt	aVL, V_3–V_5 cu un spațiu mai sus

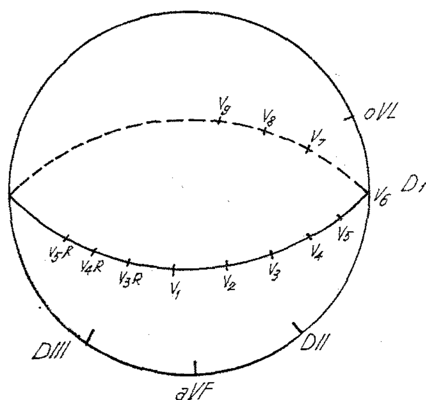


Fig. 5. – Distribuția topografică a derivațiilor ECG convenționale

Problema practică importantă din acest punct de vedere este capacitatea ECG de a identifica teritoriul coronarian afectat când există o anumită topografie a semnelor directe de infarct (fig. 5).

Dificultatea provine în principal din existența variantelor anatomice normale de irigație coronariană și din relația foarte variabilă dintre obstrucția coronariană principală și fluxul colateral.

În tabelul IV sunt prezentate sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă a prezenței semnelor directe de necroză acută într-un anumit teritoriu ECG pentru identificarea corectă a coronarei obstruate.

TABELUL IV

Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă a modificărilor ECG pentru identificarea unei coronare obstruate

Aspect ECG de infarct acut	*Artera coronară ocluzată*	*Sn%*	*Sp%*	*Vp%*
V_1–V_4	Descendenta anterioară	90	95	95
D_2, aVF, D_3	Coronara dreaptă	50	95	75
D_2, aVF, D_3	{ fie coronara dreaptă / fie circumflexa	50	98	95
V_5–V_9, D_1, aVL	Circumflexa	25	98	75
V_5–V_9, D_1, aVL	{ fie coronara dreaptă / fie circumflexa	50	98	95
D_2, aVF, D_3, $V_{5,6}$ D_1, aVL	Circumflexa	85	95	95
V_4R	Coronara dreaptă	95	85	90

Ocluzia descendentei este identificată cel mai corect prin ECG de suprafață, deoarece variantele de irigație coronariană nu sunt numeroase în acest teritoriu (fig. 6, fig. 7).

Ocluzia coronarei drepte proximale poate fi, de asemenea, identificată corect când există semne directe de infarct în V_4R, V_5R și D III.

În schimb, dificultățile sunt mai frecvente când semnele sunt inferioare și/sau posterovertebrale, căci pe fața posterioară a cordului și în zona „crucii inimii“ există cele mai multe variante de vascularizație.

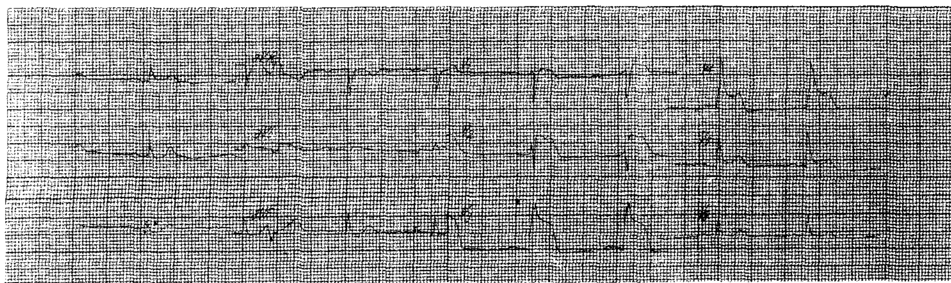
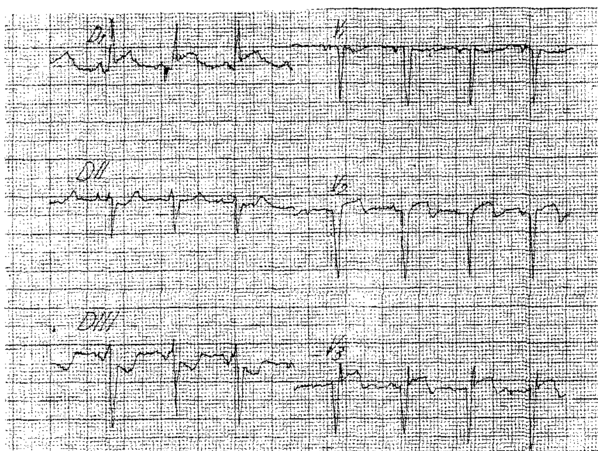


Fig. 6. – Infarct miocardic anterior în faza acută precoce. Se observă leziune subepicardică în derivațiile V_1–V_4 și posibil în V_5, DI și aVL. În derivațiile V_2 și V_3 aspectul este de undă Pardee, cu includerea undei T. În derivațiile aVR, aVL, aVF se observă o extrasistolă ventriculară precoce (RT). Bolnavul a fost trombolizat cu succes.



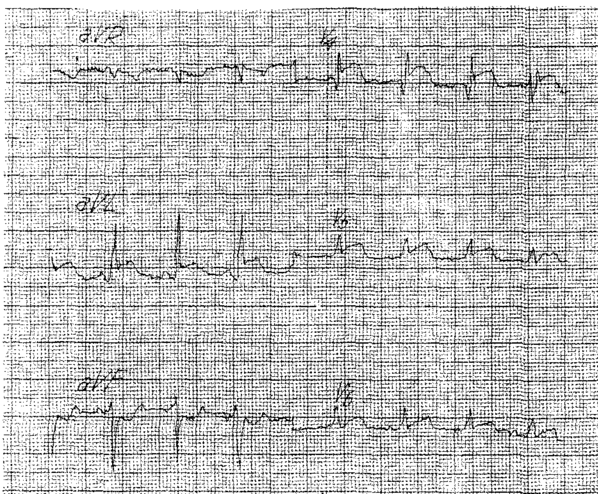


Fig. 7. Bolnav cu infarct miocardic antero-lateral, faza acută tardivă. În derivațiile V_2–V_6, DI și aVL se observă leziune subepicardică din care nu s-a degajat unda T, dar în derivațiile V_1–V_3 s-a dezvoltat unda Q sugerând necroza. Imaginile din DIII și aVF și parțial DII, cu subdenivelare ST și T negativ, par imagini în oglindă.

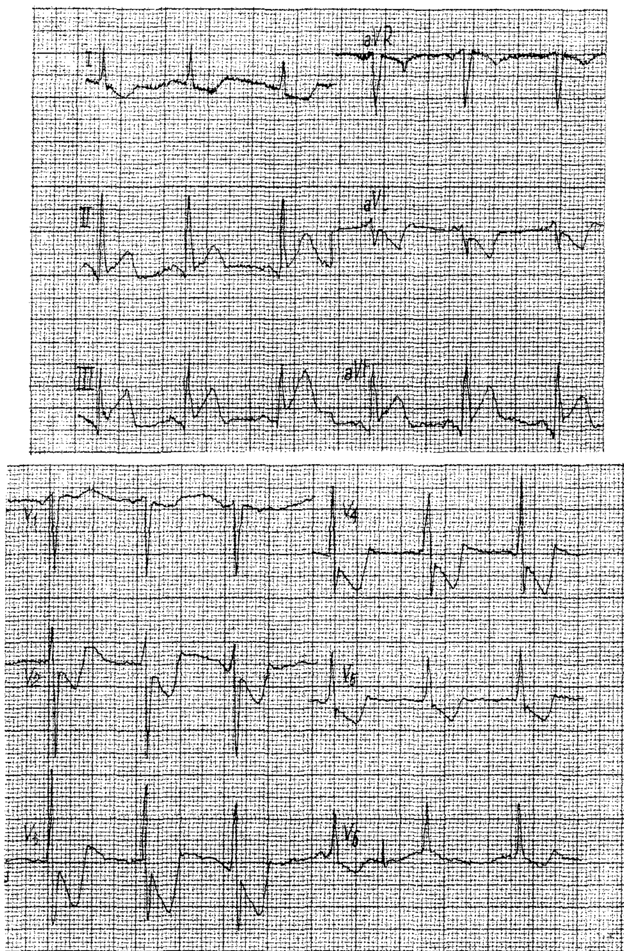


Fig. 8. – Infarct miocardic inferior în faza acută precoce. Se observă supradenivelare ST ce include unda T în derivațiile DIII, aVF și parțial DII. Imaginile din V_1–V_6, DI și aVL, cu T negativ și subdenivelare ST reprezintă probabil leziune-ischemie asociate în teritoriul antero-lateral, căci imaginea este prea întinsă pentru a sugera o imagine în oglindă

Deşi în mod clasic infarctele cu localizare ECG strict inferioară sunt atribuite *obstrucției coronare drepte distale,* acest lucru nu este real decât în circa jumătate din cazuri. Dacă semnele ECG directe de infarct inferior sunt asociate cu cele laterale, infarctul se datorează aproape întotdeauna obstrucției circumflexei şi nu coronarei drepte. Situația este mai ambiguă atunci când semnele sunt inferioare (DIII, aVF ± DII) şi postero-vertebrale (V_9 şi cel mult V_8), dar fără prindere laterală (V_7, V_6, V_5, DI, aVL). Obstrucția coronarei drepte este în aceste cazuri mai frecventă decât a circumflexei (fig. 8).

Infarctele prin *tromboza colateralelor mari ale coronarelor principale* (diagonale, septale, marginală stângă) dau mai rar infarcte cu undă Q (localizată la 1–2 derivații) și mai des infarcte non Q. Uneori, pentru a surprinde semnele directe pentru aceste necroze strict localizate sunt necesare derivații suplimentare, cum ar fi derivațiile precordiale înalte sau mai joase, pentru infarcte prin obstrucția diagonalelor sau ale ramurilor marginale stângi.

Infarctul de ventricul drept constituie o entitate ce s-a conturat mai precis în ultimii 15 ani. Faptul neglijării sale prelungite se datorează semnelor ECG mai discrete ca urmare a masei miocardice mai reduse pentru acest ventricul.

Modificarea cea mai sugestivă este apariția unei supradenivelări ST de minim 1 mm în derivațiile V_{3R}–V_{5R} și în mod special V_{4R}; semnul are sensibilitate de peste 90% și specificitate de peste 80%. Asocierea undei Q sau QS de necroză este frecventă, dar mai puțin importantă, căci masa redusă miocardică din această zonă poate în mod normal să producă doar un rudiment de R, ce poate mima unda Q chiar în condiții normale.

În mod obișnuit infarctul de VD, fiind dat de obstrucția coronarei drepte proximale, este asociat și cu un infarct inferior ventricular stâng, din zona irigată distal de acea coronară. Vectorii inferiori și eventual posteriori asociați anulează de aceea supradenivelarea ST care poate fi produsă de infarctul de VD în precordialele antero-septale. Ocazional însă, când necroza inferioară este neglijabilă (irigare predominantă prin circumflexă), în infarctul de VD apare supradenivelare ST în V_1 și chiar V_2 și V_3, aspect care trebuie diferențiat de imaginea unui infarct antero-septal asociat, eventualitate puțin probabilă prin particularitățile circulației coronariene umane.

Infarctul atrial este mai rar prin natura irigației atriilor (perete subțire cu circulația colaterală eficientă, cu vasele principale pornind din porțiunea proximală a coronarelor mari, cu sursă posibilă de oxigen din sânge intracavitar). Semnele ECG sunt, de asemenea, ocazionale și imprecise:

– subdenivelare sau supradenivelare de segment PQ;

– modificări morfologice, eventual pierdere de potențial P;

– tulburări variate de ritm sau de conducere atriale, ca semne indirecte (fibrilație sau flutter atrial, pacemaker rătăcitor, bloc sinoatrial, ritm joncțional de înlocuire etc.).

În rezumat, ECG localizează acceptabil topografia infarctelor dar este o metodă imperfectă pentru identificarea corectă a coronarei obstruate. Atunci când obstrucția este pe descendenta anterioară sau în zona proximală a circumflexei sau coronarei drepte, diagnosticul prin ECG este mai precis, dar localizarea obstrucției este incertă pentru infarctele mijlocii, mici sau cele netransmurale.

Aspecte atipice și interpretarea ECG în prezența unor tulburări de conducere sau altor modificări. Electrocardiograme inițiale cu aspecte atipice pentru un infarct acut se întâlnesc în 30–40% din cazuri.

Condițiile asociate unei ECG atipice cuprind: necroze incomplete; apariția reperfuziei sau prezența unei sechele de infarct; prezența unor tulburări de conducere intraventriculare, în special BRS; prezența hipertrofiei ventriculare stângi.

Semnele asociate cu necroză incompletă sau puțin întinsă pot cuprinde:

– modificări minore ST-T sau doar de undă T, sau numai apariția unei unde U negative sau bifazice în precordiale, semn nespecific, dar care precede uneori apariția altor semne ECG ischemolezionale;

– apariția numai a unor semne indirecte, de exemplu creșterea amplitudinii R în V_1, ca semn de infarct postero-vertebral;

– aspect ECG normal, sau normalizat tranzitor în cursul evoluției infarctului, fie prin anularea de vectori din zone ECG opuse, fie prin dezvoltarea unor infarcte mici în zone mute pe ECG convențională (ex. laterală înaltă), fie prin apariția fenomenului de reperfuzie.

Tulburările de conducere intraventriculare din infarct sunt frecvente (10–20% din cazuri) și uneori preced infarctul. Blocurile de ram drept și hemiblocurile stângi nu maschează semnele directe de infarct. În schimb, blocul major de ramură stângă maschează de obicei infarctele situate inferior și anterior și, uneori, și pe cele laterale. Dintre semnele ECG sugerând un IM acut în condiții de BRS major, mai importante sunt:

– prezența sau apariția unei unde Q, indiferent de durată și amplitudine, în cel puțin două din derivațiile laterale (DI, aVL, V_5, V_6);

– unda R regresivă în amplitudine de V_1 la V_4;

– pierderea în dinamică a potențialului R sau dispariția acestei unde în absența unei lărgiri suplimentare a complexului QRS;

– apariția de modificări dinamice de ST-T cu aspect primar în minimum două derivații.

Valoarea predictivă a acestor semne este de peste 90%, în special dacă sunt evolutive sau corelate cu contextul clinic.

În afara blocurilor de ramură sau hemiblocurilor, în infarct poate să apară o tulburare de conducere nespecifică unui fascicul, denumită *bloc periinfarct* ale cărui caracteristici ECG sunt:

– complex QRS ușor lărgit, de 0,10 sec. în periferice și 0,11 sec. în precordiale;

– aspectul împăstat și croșetat al porțiunii terminale a complexului QRS în derivațiile directe;

– aspect bifazic al complexelor QRS (QR sau RS, dar nu și QRS).

Sindromul WPW poate masca un infarct, când vectorul undei de preexcitație se îndreaptă spre electrodul explorator și împiedică vizualizarea undei Q; de asemenea poate și mima un infarct, când unda de preexcitație este negativă. Datele clinice și enzimatice sunt mai totdeauna decisive.

Un infarct vechi poate masca un nou infarct, atât în cazul când acesta se dezvoltă în aceeași regiune, cât și la distanță, în zona opusă electrică. În primul caz, o sechelă electrică cu imagine înghețată (NLI) poate masca noile modificări, iar în al doilea caz poate avea loc anulare de vectori Q. De regulă, însă, pot fi identificate măcar modificări evolutive de fază terminală sau noi pierderi de potențial R.

Reperfuzia miocardică, terapeutică sau spontană, are de obicei un efect prompt pe ECG, dependent însă de momentul reperfuziei față de debut. Există două modificări mai caracteristice:

– scăderea rapidă a supradenivelării ST;

– apariția unui ritm idioventricular accelerat sau a unei tahicardii ventriculare.

Pot apărea și alte semne, ca dispariția unui bloc de ramură sau bloc AV asociate ischemiei acute, sau creșterea numărului de extrasistole ventriculare, sau, mai rar, chiar fibrilație ventriculară. Unda Q sau pierderea de potențial R *nu sunt de obicei influențate și deci persistă.* În interpretarea scăderii abrupte a supradenivelării ST trebuie ținut cont de contextul clinic, căci variații similare pot fi date și de vasomotricitatea coronariană asociată adeseori trombozei.

Cantificarea ECG a necrozei. În anii '70, în epoca procedurilor farmacologice de reducere a masei necrozate s-au făcut numeroase evaluări a capacității ECG de a cantifica mărimea infarctului. În afara derivațiilor ECG convenționale, s-au folosit hărți electrice toraco-abdominale cu 36, 72 sau mai mulți electrozi exploratori. S-au obținut corelații bune cu întinderea necrozei evaluată enzimatic sau anatomopatologic pentru: suma supradenivelărilor ST din hărțile toracice; suma amplitudinii undelor R precordiale reziduale.

Metodele ECG au putut aprecia cantitativ doar necroza anterioară dar s-au găsit numeroși factori de eroare, în special în infarctele non Q sau multiple și în cazul asocierii tulburărilor de conducere intraventriculară. De aceea cantificarea necrozei prin metoda ECG este imperfectă și poate fi folosită doar pentru scopuri limitate de cercetare.

Evaluarea vectocardiografică a IMA. Dezvoltată în epoca de debut a ECG, ulterior în evident regres odată cu dezvoltarea altor mijloace de explorare mai puțin laborioase, vectocardiografia are în prezent un oarecare reviriment, datorat utilizării computerelor în analiza semnalelor electrice digitizate. Vectocardiograma poate da informații suplimentare în identificarea unor infarcte mici sau localizate în zone electrice mute. Totuși, informațiile sale nu cresc semnificativ sensibilitatea și specificitatea metodei ECG în diagnosticul pozitiv și topografic al infarctului.

Diagnosticul diferențial ECG al IMA. Din punct de vedere electric, infarctul miocardic acut se poate confunda cu afecțiuni ce dau undă Q patologică și cu afecțiuni ce dau imagine ST de leziune subepicardică. În unele cazuri unda Q nu se datorează necrozei, ci altor mecanisme electrice. În alte cazuri, necroza miocardică sau leziunea miocardică există, dar se datorează altei boli decât infarctului. Imaginea ECG a infarctului non Q este nespecifică, fiind confundabilă cu numeroase afecțiuni cardiace coronariene și necoronariene.

Rezumând, explorarea ECG în IMA trebuie să răspundă la patru întrebări principale: 1. *prezența IMA;* 2. *vârsta infarctului;* 3. *topografia și artera coronară responsabilă a infarctului;* 4. *problemele asociate.*

ECG se consideră pozitivă pentru infarct în aproape două treimi din cazuri. Vârsta infarctului poate fi stabilită prin ECG seriate pentru infarctele tipice (cu undă Q). Topografia infarctelor cu undă Q este convenabil analizată, dar artera obstruată este identificată corect doar în cadrul descendentei anterioare sau când obstrucția este proximală. ECG identifică tulburările de ritm și de conducere asociate și are valoare prognostică, în funcție de aspectul imaginilor ECG acute sau sechelare și numărul de derivații în care apar acestea.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN FAZA ACUTĂ A INFARCTULUI

În IMA pot fi folosite diverse tehnici imagistice ecografice, radiologice convenţionale, radioizotopice şi prin rezonanţă nucleară. Utilitatea lor este deosebită când informaţiile diagnostice iniţiale sunt incerte sau în cazul apariţiei unor complicaţii.

Aceste tehnici nu se substituie triadei diagnostice de bază (clinică, ECG, produse de citoliză), ci o completează la nevoie.

Tehnici radiologice. *Radiografia toracică* efectuată în urgenţă arată silueta cardiacă şi starea circulaţiei pulmonare. Valoarea ei este limitată. La un prim infarct, dilatarea cardiacă, ca urmare a disfuncţiei de pompă, apare cu întârziere (câteva zile). Staza pulmonară radiologică apare, de asemenea, cu întârziere de circa 12 ore faţă de creşterea presiunii telediastolice ventriculare stângi şi persistă 1–2 zile după ce această presiune s-a normalizat. Cardiomegalia datând dinaintea infarctului sau unele complicaţii ale fazei acute (pneumonie, infarct pulmonar) pot fi identificate pe radiografia efectuată la pat.

Tomografia computerizată cu raze X este foarte precisă în evaluarea dimensiunilor cordului, a trombilor intracavitari şi chiar a cantificării necrozei, dar metoda nu poate fi aplicată de rutină la bolnavul acut.

Ecocardiografia. Este folosită ca o tehnică auxiliară valoroasă în faza acută a infarctului, mai ales că ecografele sunt de regulă mobile şi pot fi deplasate în unitatea coronariană.

Tulburări localizate de cinetică sunt prezente practic la toţi bolnavii cu infarct transmural. Examinarea eco bidimensională efectuată în IMA permite: 1. identificarea precoce a unei zone akinetice atunci când diagnosticul pozitiv de infarct e incert prin triada clasică; 2. precizarea originii unei disfuncţii acute de pompă: hipo-akinezia difuză, diskinezia localizată cu formare de anevrism, infarctul predominant de VD, insuficienţa mitrală ischemică; 3. prezenţa trombilor intraventriculari şi/sau atriali; 4. identificarea multora dintre complicaţiile nearitmice ale infarctului: pericardita lichidiană, rupturile mecanice (sept, cordaje, pilieri); 5. aprecierea globală a disfuncţiei sistolice şi diastolice a ventriculului afectat.

Probele de stres ecocardiografice (la dobutamină, la dipiridamol) sunt folosite în convalescenţa fazei acute, pentru identificarea miocardului hibernant sau siderat şi a ischemiei reziduale.

Studiile radioizotopice. Toate metodele majore ale cardiologiei nucleare dau informaţii importante privind diagnosticul pozitiv, funcţional şi prognosticul în infarct. Limitările date de mobilitatea redusă a echipamentului, de preţul ridicat al explorării (tomografia cu emisie de pozitroni) sau de existenţa unor metode alternative mai simple (ecografia) sau mai precise (coronarografia de contrast) fac relativ restrânsă utilizarea metodelor radioizotopice în faza acută a infarctului.

a) *Scintigrafia* cu agenţi care se fixează în zona de necroză foloseşte Tehneţiul 99m-pirofosfat, injectat după cuplarea celor doi agenţi in vitro. Compusul are aviditate pentru zona de necroză, dând o „pată fierbinte", în zilele 2–7 de la debut. Metoda poate fi folosită adiţional în diagnosticul pozitiv al necrozei, când triada clasică este insuficientă. Limitarea metodei ţine de faptul

că Tc 99m-Pyp. este trasorul tradițional pentru scintigramele osoase și hepatice, deci se acumulează în stern, coaste, splină și ficat. În aceste condiții necrozele inferioare și cele netransmurale, adică tocmai cele cu dificultăți mai frecvente de diagnostic pozitiv, sunt mai greu diferențiate scintigrafic de acumulările nemiocardice din jur.

b) *Scintigrafia de perfuzie* folosește în mod obișnuit Taliul 201 și, mai recent, Tc 99m-metil-isobutil-isonitrilul (99m Sesta MIBI). Ambele se distribuie în miocardul perfuzat paralel cu mărimea fluxului coronarian. Zonele neperfuzate, deci atât cele necrotice, cât și cele ischemice, nu vor capta sau vor capta puțin radiotrasorul (imagine de „pată rece" încă din primele 6 ore de la debutul infarctului). Taliul are o redistribuție care, la câteva ore de la injectare, duce la acumulare de radiotrasor în zonele ischemice, viabile, dar 99m Sesta MIBI nu are această proprietate. În schimb, el poate fi mai ușor reinjectat și noile imagini arată ce procent din zona la risc inițială a recuperat în urma procedurilor de reperfuzie. Puțin folosite până de curând în practică în faza acută a infarctului aceste metode sunt în curs de dezvoltare în încercarea de a evalua corect cantitatea de miocard siderat care necesită continuarea procedurilor agresive de reperfuzie.

c) *Angiografia radioizotopică* vizualizează interiorul cavităților cardiace și evaluează în acest fel funcția de pompă și funcția segmentară ventriculară. Radiotrasorul tradițional este tot Tc 99m, dar el nu se mai cuplează in vitro cu pirofosfatul. Pirofosfatul se injectează primul și este captat în totalitate de hematii. Tc 99m, injectat după câteva minute, se fixează pe pirofosfatul de pe hematii și nu mai părăsește în acest fel circulația.

Angiografia radioizotopică dă valori foarte precise ale volumelor ventriculare, ale fracției de ejecție și ale scorului cineticii segmentare, fiind metoda neinvazivă de referință pentru acești indicatori. Progresele tehnice ale imaginilor ecografice au apropiat mult precizia acestei metode față de metoda de referință radioizotopică și ecografia a devenit preferată în practică, fiind mai simplă și mai ieftină.

d) *Tomografia cu emisie de pozitroni* este în prezent metoda de referință pentru evaluarea viabilității tisulare miocardice. Ea folosește radiotrasori de carbon, oxigen, azot și al altor elemente ușoare, care sunt încorporați în compuși ce realizează cu precizie fluxul coronarian. Metoda este scumpă și necesită un microciclotron în spital, căci durata de viață a acestor trasori e foarte scurtă, de ordinul zecilor de secunde. Metoda relativ puțin folosită în practica zilnică, este rezervată mai ales pentru stabilirea valorii unor metode de investigare mai simple și pentru cercetarea științifică în domeniul reperfuziei.

Rezonanța magnetică nucleară. Metoda, în plină evaluare și dezvoltare combină imagistica anatomică de precizie cu capacitatea de a diferenția starea metabolică a țesuturilor. În prezent se pot obține imagini tomografice precise ale pereților cardiaci, cu identificarea clară a zonelor necrotice și destul de precisă a zonelor ischemice. În mod potențial, metoda poate identifica și miocardul siderat, precum și gradul perfuziei reziduale, inclusiv în zona necrozată.

Impedimentul actual al metodei ține de necesitatea transportării bolnavului în laboratorul de rezonanță magnetică, ceea ce este dificil în primele ore, când procedurile agresive de reperfuzie necesită fie spitalizarea în unitatea de terapie intensivă, fie prezența în sala de angiografie.

COMPLICAȚIILE INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Complicațiile majore ale fazei acute a infarctului de miocard, ca frecvență și ca impact asupra mortalității generale, sunt tulburările de ritm și de conducere și disfuncția de pompă. Complicații importante sunt și cele mecanice și tromboembolice și ischemia precoce postinfarct. Există în plus un număr relativ mare de complicații minore (tabelul V).

TABELUL V

Complicațiile infarctului miocardic

Complicații importante
Tulburări de ritm cardiac
- ventriculare
- atriale

Tulburări de conducere ale inimii
- atrio-ventriculare
- intraventriculare

Disfuncție de pompă
- insuficiență ventriculară stângă
- edem pulmonar acut
- sindrom de debit mic
- șoc cardiogen

Complicații mecanice
- ruptură de perete liber
- ruptură de sept
- ruptură/disfuncție de aparat mitral (tricuspidian)
- anevrism ventricular

Complicații tromboembolice
- sistemice
- pulmonare

Ischemia postinfarct
- angină precoce și tardivă
- ischemie silențioasă, spontană și provocată
- extensie și recidivă de infarct

Alte complicații
Pericardita postinfarct
- precoce
- tardivă

Umăr dureros postinfarct
Pneumopatii acute
Retenție de urină, infecții urinare
Astenie fizică, vertij la mobilizare
Depresie, psihoză

TULBURĂRILE DE RITM ȘI DE CONDUCERE

Prezența unor aritmii în faza acută a infarctului este raportată, în diverse statistici, la 72–96% din bolnavii internați într-o unitate coronariană. Se știe, de asemenea, că numeroase aritmii severe apar în faza prespital a infarctului. Se consideră, astfel, că practic aritmiile și tulburările de conducere apar la 100% din bolnavi.

Aritmiile sunt mai frecvente şi mai periculoase cu cât zona de necroză este mai întinsă.

Aritmiile pot influenţa mortalitatea imediată şi prognosticul la distanţă prin trei modalităţi principale:

– prin predispunere la sau degenerare către fibrilaţie ventriculară (FV);

– prin consecinţe hemodinamice directe;

– prin compromiterea viabilităţii miocardice din zona la risc periinfarct datorită creşterii necesarului de oxigen.

Consecinţele hemodinamice directe apar în cazul tahiaritmiilor de orice fel şi atunci când se pierde pompa atrială. Frecvenţa ventriculară optimă pentru a asigura un DC bun în faza acută a infarctului este în jurul valorii de 80 bătăi/minut. La frecvenţe mai mari DC scade semnificativ, iar la frecvenţe mai rapide deşi există o creştere de moment a debitului, scurtarea diastolei şi deci a perfuziei coronariene şi creşterii necesarului de oxigen conduc la efecte nefavorabile pe termen mediu şi lung. Pe de altă parte, în faza acută a infarctului complianţa ventriculară este mult redusă şi rolul pompei atriale devine foarte important. Dispariţia contracţiei atriale reduce debitul bătaie cu 25–35%.

Compromiterea viabilităţii miocardice de zona la risc apare în urma tulburărilor hemodinamice semnalate anterior şi în urma activităţii nefavorabile directe a catecolaminelor. În plus dezordinile vegetative, cu excesul componentei simpatice din această perioadă, constituie un factor de risc suplimentar pentru aritmii maligne.

Este precizat faptul că o necroză mai întinsă este însoţită de aritmii mai frecvente şi mai periculoase. În general însă, aritmiile ventriculare sunt o consecinţă directă a instabilităţii electrice de origine ischemică, iar cele supraventriculare, o consecinţă a insuficienţei de pompă sau a hipercatecolaminemiei. Excepţie ar fi tahicardia neparoxistică joncţională care, deşi supraventriculară, este de obicei de origine ischemică. Tulburările de conducere apar de regulă prin acţiunea directă a necrozei sau ischemiei şi, mai rar, prin reflexe vagale iniţiate în infarctele inferioare.

ARITMIILE VENTRICULARE

Experimental, se deosebesc trei faze de generare a aritmiilor ventriculare în infarct, care corespund în bună parte realităţii clinice:

– *Faza precoce,* în primele 30 de minute, corespunde fazei clinice prespital şi este caracterizată prin frecvenţa ridicată a FV primare şi a tahicardiei ventriculare (TV) susţinute, ambele prin mecanisme de reintrare; în această fază se produc majoritatea deceselor aritmice din infarct; tahicardia excesivă creşte frecvenţa aritmiilor maligne, iar bradicardia o reduce; urmează o perioadă de circa 6 ore de relativă stabilitate electrică.

– *Faza intermediară* experimentală este cuprinsă între 6 şi aprox. 72 ore de la debut şi este caracterizată prin aritmii ventriculare cu mecanism ectopic, iar FV primară este rară.

– *Faza tardivă* apare de obicei după 72 ore şi este caracterizată printr-un număr relativ redus de aritmii ventriculare maligne prin mecanism de reintrare la periferia infarctului; corespunde FV primare tardive din clinică, cu prognostic pe termen lung mai rezervat faţă de FV precoce.

Aritmiilor caracteristice acestor trei faze li se adaugă alte două tipuri de aritmii ventriculare:

– *aritmiile de reperfuzie* care apar în orice moment al primelor 6–12 ore, atunci când reperfuzia spontană sau terapeutică este eficace;

– *FV secundară,* care apare ca o aritmie terminală atunci când există disfuncție severă de pompă, indiferent de momentul față de debut; prognosticul său este foarte rezervat.

Din punct de vedere morfologic, se disting patru tipuri de aritmii ventriculare.

Extrasistolele ventriculare apar practic la totalitatea bolnavilor. În mod clasic se consideră că extrasistolele frecvente (peste 5 pe minut), sau multifocale, sau sistematizate, sau precoce (cu fenomen R/T) ar prefigura FV mai bine ca celelalte forme de extrasistole. În prezent se consideră că această afirmație este nefondată. Între 40 şi 80% din FV din infarct apar fără a fi precedate de una din categoriile de extrasistole complexe enumerate. În replică, numeroşi bolnavi cu extrasistolie complexă nu dezvoltă FV. Singura controversă persistă asupra fenomenului R/T. Există studii care-l asociază mai des în infarct cu FV, în timp ce alte studii arată că aproape jumătate din FV sunt precedate de extrasistole ventriculare cu cuplaj tardiv. În consecință, valoarea prognostică a extrasistolelor ventriculare în infarct este incertă.

Ritmul idioventricular accelerat, definit ca un ritm ventricular cu frecvența 60–110/minut, apare la 10–20% din bolnavi în primele 48 ore de la debut. Este frecvent asociat cu reperfuzia spontană sau terapeutică, dar poate apărea şi ca o consecință a ischemiei rețelei Purkinje pe fond de bradicardie sinusală. De regulă este benign şi nu degenerează în FV. Consecințele sale hemodinamice sunt relativ mici sau nesemnificative. Totuşi, sunt cazuri de alternanță a ritmului idioventricular accelerat cu TV cu ritm rapid.

Tahicardia ventriculară apare la 10–40% din cazuri; ea poate fi nesusținută (sub 30 s) sau susținută. TV susținută are potențial important de a degenera în FV. Proporțiile mari de TV iau în considerare şi lambourile de TV nesusținută.

În primele 24 ore TV este adeseori benignă, autolimitată sau cu răspuns prompt la tratament. TV tardivă este de multe ori asociată disfuncției de pompă şi unei mortalități ridicate (peste 40%), atât prin aritmie, cât şi prin insuficiență cardiacă.

Fibrilația ventriculară apare la 5–20% din bolnavii cu IMA tratați într-o unitate coronariană, fiind mai rară în infarctele non Q. Ea poate fi *primară,* pe cord competent hemodinamic sau cu disfuncție moderată de pompă sau *secundară,* asociată şocului cardiogen sau disfuncției cardiace severe. FV primară reprezintă circa 80% din totalul FV şi poate fi precoce sau tardivă.

Forma precoce apare în peste jumătate din cazuri în primele 4 ore de la debutul infarctului şi în peste trei sferturi în primele 12 ore. Într-o unitate coronariană modernă ea este tratabilă în majoritatea cazurilor, rata succesului depinzând de promptitudinea intervenției (primele două minute). Se consideră că FV primară precoce resuscitată nu afectează prognosticul pe termen lung. *FV primară tardivă* apare la 1–6 săptămâni de la debut şi este, de obicei, asociată unor infarcte complicate (de exemplu infarcte anterioare întinse, infarcte cu blocuri majore de ramură, cu tahicardie sinusală persistentă, cu moderată insuficiență cardiacă ş.a.). Insuccesele resuscitării sunt mai frecvente, iar prognosticul pe termen lung, mai rezervat.

FV secundară poate surveni în orice moment pe fond de şoc cardiogen sau insuficienţă cardiacă. Este, de fapt, o modalitate de deces al unui miocard compromis. Supravieţuire se obţine la maximum un sfert din cazuri, iar prognosticul de durată este foarte rezervat.

ARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

Acestea nu au gradul de risc letal al aritmiilor ventriculare, dar pot produce consecinţe hemodinamice semnificative.

Tahicardia sinusală apare de cele mai multe ori fie ca o consecinţă a unei hipercatecolaminemii iniţiale în primele 24–48 ore, fie prin disfuncţie de pompă. Alte cauze includ: tromboza intraventriculară, tromboembolismul pulmonar, pericardita, febra, cauze iatrogene. Are consecinţe nefavorabile prin creşterea necesarului de oxigen şi reducerea ofertei prin scurtarea diastolei. Tahicardia sinusală persistentă după 48 ore este de obicei asociată unui prognostic rezervat, semnificând cel mai des o disfuncţie de pompă semnificativă, sau fenomene tromboembolice.

Extrasistolele atriale sunt comune în infarct (jumătate din cazuri) şi au aceleaşi cauze ca ale tahiaritmiilor supraventriculare. Nu au consecinţe directe, dar pot prefigura aceste tahiaritmii şi în special FA, care sunt prost tolerate.

Tahicardia paroxistică supraventriculară şi flutterul atrial apar la circa 5% respectiv 2% din bolnavi. Ele duc la o creştere a consumului de oxigen şi la reducerea perfuziei prin diastolă scurtă şi, uneori, la disfuncţie acută de pompă. De aceea trebuie prompt tratate.

Fibrilaţia atrială (FA) este tahiaritmia supraventriculară cea mai frecventă în infarct (10–15%). Ea poate avea mai multe cauze:
- disfuncţia miocardică latentă sau manifestă;
- dilataţia atrială, indiferent de mecanism;
- ischemia atrială;
- pericardita periinfarct;
- hipercatecolaminemia de reacţie.

În infarct complianţa ventriculară este foarte redusă, de aceea pierderea pompei atriale scade DC cu peste o treime; în FA cu ritm ventricular rapid se adaugă creşterea necesarului de oxigen şi diastola scurtă, cu consecinţe negative pe zona de miocard la risc. FA este asociată cu un prognostic rezervat atât prin sine însuşi, cât şi prin faptul că poate fi un martor de infarct întins cu insuficienţă cardiacă.

Ritmul joncţional (35–60 bătăi/minut) şi **ritmul joncţional accelerat** (70–120 bătăi/minut) sunt, de obicei, asociate disfuncţiei de mod sinusal din infarctele inferioare şi nu au semnificaţie specială.

BRADIARITMIILE ŞI TULBURĂRILE DE CONDUCERE

Semnificaţia acestora este diferită după cum sunt consecinţa hipervagotoniei asociate infarctelor inferioare sau au substrat organic.

Bradicardia sinusală este frecventă în prima oră de la debut (30–40% din cazuri), dar incidenţa se reduce la jumătate după 4 ore. Este asociată aproape întotdeauna infarctelor inferioare, care produc o stimulare vagală prin reflex Bezold Jarish sau prin reflex vaso-vagal. Semnificaţia ei este probabil benignă,

căci tonusul vagal crescut este considerat un factor protector antiaritmic, iar progresia spre bloc AV complet sever este rară. Bradicardia sinusală însoțită de hipotensiune arterială trebuie însă corect urmărită și tratată.

Blocurile atrioventriculare au semnificație diferită, după cum sunt asociate infarctelor inferioare sau anterioare.

În infarctele inferioare:

– tulburările de conducere sunt de regulă suprahisiene;

– blocul AV complet este precedat frecvent de bloc AV gr. I sau gradul II tip Wenckebach;

– în blocul AV de gradul III ritmul de înlocuire este, de obicei, de tip hisian, cu complexe înguste, frecvența de circa 40–50/minut; ritmul este stabil electric și acceptabil tolerat hemodinamic;

– de cele mai multe ori, leziunea ce produce blocul este reversibilă, cu revenirea la ritm sinusal, după 3–7 zile. Blocurile ce se instalează tardiv, după primele 24–48 ore de la debutul infarctului sunt mai frecvent ireversibile și au prognostic mai rezervat.

În infarctele anterioare aspectul blocurilor AV este, în general, în opoziție față de cele inferioare:

– tulburările de conducere AV sunt de regulă subhisiene, trifasciculare;

– blocul AV complet se instalează adeseori brusc, în primele 12–24 ore, sau este precedat de o tulburare de conducere intraventriculară sau de bloc AV gradul II tip Mobitz II;

– ritmul de înlocuire este idioventricular, cu frecvența sub 40 bătăi/minut, prost tolerat hemodinamic și cu complexe largi, polimorfe; ritmul este instabil electric, cu tendință de degenerare în tahiaritmii ventriculare maligne;

– leziunea este, de obicei, definitivă, fără revenirea ritmului sinusal;

– de obicei, infarctele anterioare capabile să întrerupă toate cele 3 fascicule ale tractului His sunt întinse, adeseori cu disfuncție importantă de pompă până la șoc cardiogen; prognosticul lor este rezervat prin întinderea necrozei și numai în mod suplimentar prin asocierea blocului complet.

Blocul AV complet apare la 5–8% din bolnavii cu infarct.

Mortalitatea acută în infarctele inferioare cu bloc complet este de circa 15%, mult mai mare ca a infarctelor inferioare necomplicate, dar incomparabil mai mică decât în infarctele anterioare cu bloc AV complet, unde depășește 70%.

Blocurile de ramură se regăsesc la 10–20% din bolnavii cu infarct miocardic acut, dar numai jumătate din acestea sunt acute, restul fiind preexistente.

Atunci când BRD major sau BRS major se instalează în mod acut, de cele mai multe ori prognosticul este rezervat, deoarece:

– ele apar de obicei în infarcte anterioare întinse cu mortalitate acută ridicată, în special prin disfuncția de pompă;

– ele pot progresa spre bloc AV complet, în special când sunt însoțite și de bloc AV de gradul I;

– frecvența FV primare tardive (peste 3–4 zile de la debut) este mult mai mare la cei cu bloc major de ramură instalat acut.

Hemiblocurile de ramură acute au, de asemenea, un prognostic mai rezervat, dar în mai mică măsură decât blocurile majore. Blocurile de ramură preexistente dovedesc, de obicei, o boală coronariană veche, ceea ce de asemenea influențează de obicei negativ prognosticul.

TULBURĂRILE HEMODINAMICE ÎN IMA

Disfuncția de pompă constituie o complicație redutabilă a IMA, fiind de cele mai multe ori asociată unei necroze întinse. Există o proporționalitate între mărimea necrozei și gradul disfuncției de pompă. Uneori există însă și mecanisme auxiliare care contribuie la deteriorarea hemodinamică, în special tahiaritmiile, hipovolemia absolută sau relativă și complicațiile mecanice.

În mod clasic Killip și Kimball au descris în 1967 *patru clase funcționale în faza acută a infarctului*, bazându-se doar pe date clinice (vezi tabelul VI).

TABELUL VI

Clasele funcționale în infarct
(după KILLIP și KIMBALL, 1967)

Clasa funcțională	*Semne clinice*	*Mortalitate acută*
Clasa I (IM necomplicat)	Fără semne de insuficiență cardiacă	5–7%
Clasa II (insuficiență cardiacă ușoară, moderată)	Raluri 1/3 inferioară ambele baze și/sau galop protodiastolic + tahicardie	10–15%
Clasa III (insuficiență cardiacă congestivă severă – edem pulmonar acut)	Raluri mai sus de vârful scapulei sau Edem pulmonar acut	20–50%
Clasa IV (șoc cardiogen)	Hipoperfuzie periferică (oligurie, piele rece, umedă, confuzie, agitație) Hipotensiune (de obicei sub 90 mmHg maximă) Tahicardie	60–80% (incluzând cazuri cu defecte mecanice operate)

Meritul acestei clasificări este că definițiile clinice sunt simple, iar încadrarea într-o anumită clasă are consecințe prognostice clare. Totuși, clasificarea Killip nu individualizează o anumită categorie importantă de disfuncție de pompă, hipoperfuzia periferică fără congestie pulmonară și nu diferențiază suficient mecanismele fiziopatologice pentru diversele clase cu implicații terapeutice directe.

După aproape 10 ani, Forrester și colab. (1976) au propus o *clasificare mai completă, bazată pe date hemodinamice* înregistrate la pat: DC și presiunea capilară pulmonară (PCP) (fig. 9). Acestea pot fi măsurate prin monitorizare hemodinamică folosind cateter flotant cu balon (Swan-Ganz).

Limita normală a PCP în infarct este de 18 mmHg și nu 12 mmHg, ca la normali deoarece, în faza acută a infarctului complianța ventriculară scăzută prin ischemie duce la creșterea PTDVS în absența disfuncției sistolice.

După ce s-a acumulat experiența în evaluarea hemodinamică în infarct prin cateter, s-a constatat că în majoritatea cazurilor evaluarea clinică este suficient de precisă pentru a încadra convenabil bolnavii în clasa hemodinamică corespunzătoare. PCP poate fi estimată prin prezența semnelor clinice de congestie pulmonară, iar DC prin valorile TA și semnele periferice de hipoperfuzie. În 80% din cazuri, încadrarea hemodinamică prin metode clinice este corectă. Discordanțele apar la o cincime din bolnavi deoarece:

– există o fază de latență de câteva zeci de minute între instalarea, respectiv dispariția unei PCP crescute și apariția, respectiv dispariția ralurilor pulmonare de stază;

– o insuficiență cardiacă congestiv preexistentă poate produce vasoconstricție generalizată, ceea ce conduce la măsurarea unei presiuni arteriale prin metoda manometrică mai mică decât presiunea sistemică reală;

– există adeseori o boală pulmonară preexistentă secundară fumatului care produce raluri, ușor de confundat cu cele de stază.

Acești factori de eroare trebuie luați în considerare când există discordanță între întinderea infarctului și evaluarea clinică a clasei hemodinamice.

Caracteristicile claselor hemodinamice sunt: (fig. 9).

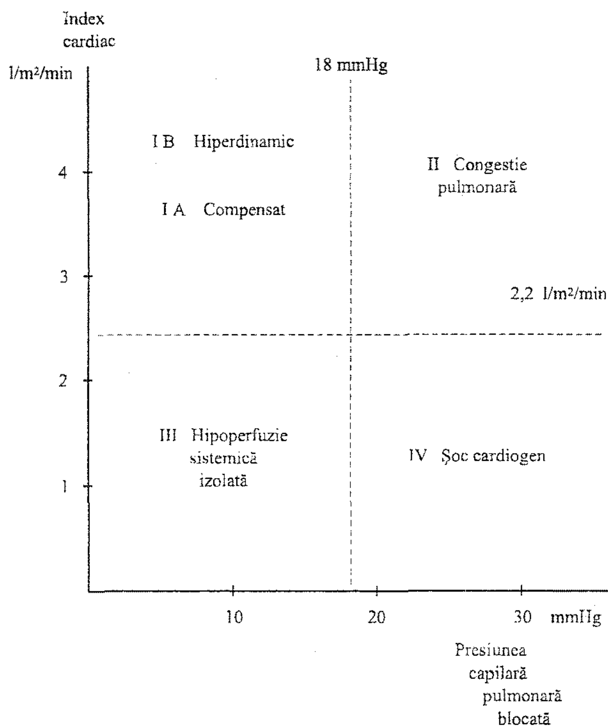


Fig. 9. – Clasele hemodinamice în faza acută a infarctului miocardic (după Forrester, Diamond și colab., 1976).

Clasa I hemodinamică reprezintă cordul compensat și este echivalentă clasei I Killip:

– *indexul cardiac și PCP sunt normale;*

– TA este normală și nu sunt raluri de stază;

– bolnavul poate fi tahicardic prin hipercatecolaminemie.

Clasa hiperdinamică (Ib) este o subclasă a clasei I:

– *există un status hiperkinetic datorită unei hipercatecolaminemii excesive;*

– indexul cardiac este crescut, iar PCP normală sau scăzută;

– TA este de obicei crescută, iar bolnavul este tahicardic.

Această subclasă este o consecință a unei reacții exagerate hipercatecolaminice; încadrarea ei clinică trebuie însă făcută cu atenție, căci se poate confunda cu clasele ce includ insuficiența cardiacă sau șocul cardiogen, aflate în fază precoce, cu semne clinice incomplete; confuzia este potențial gravă, deoarece tratamentele sunt complet diferite.

Clasa II hemodinamică reprezintă prezența congestiei pulmonare fără prăbușirea debitului cardiac și corespunde claselor Killip II și III:

– indexul cardiac este normal, dar PCP crește la peste 18 mmHg;

– clinic, bolnavul are orice formă de congestie pulmonară, de la raluri la baze până la edem pulmonar acut; în schimb, TA este normală sau crescută și nu sunt semne de hipoperfuzie periferică;

– există diferență de severitate între forma cu edem pulmonar acut și cea cu congestie simplă, dar mecanismul fiziopatologic este comun ambelor subclase.

Clasa III hemodinamică reprezintă hipoperfuzie sistemică izolată, fără congestie pulmonară, ce nu are corespondent în clasificarea Killip:

– indexul cardiac este scăzut, dar PCP este normală sau chiar scăzută;

– clinic, bolnavul are TA scăzută sub 90 mmHg, semnele de hipoperfuzie periferică sunt de obicei incomplete, căci nu există încă reacție sistemică postagresivă catecolaminică; bolnavul poate fi moderat polipneic prin debit scăzut, dar nu există nici un semn de congestie pulmonară;

– mecanismul comun pentru această clasă este hipovolemia relativă sau absolută, care produce scăderea DC prin lipsa de umplere a VS.

Situația clinică cea mai tipică de apariție a clasei III hemodinamică este infarctul masiv de VD, asociat de obicei unui infarct moderat inferior ventricular stâng; domină semnele de congestie venoasă sistemică acută (jugulare turgescente, ficat de stază, dar nu edeme), cu hipotensiune sistemică, piele rece, dar uscată, ușoară polipnee și plămân fără raluri.

Alte cauze de prăbușire a DC fără congestie pulmonară sunt: excesul de nitroglicerină iv și de morfină, în special în infarctele inferioare ce dau venoplegie cu lipsa întoarcerii venoase; diureticele în exces, ca și vărsăturile și transpirațiile abundente, ce pot produce o hipovolemie absolută; reflexele vasodepresoare mediate vagal din infarctele inferioare, care duc atât la hipotensiune cât și la scăderea întoarcerii venoase; unele tahiaritmii pot produce, de asemenea, un timp prăbușirea DC fără congestie pulmonară.

Clasa IV hemodinamică corespunde șocului cardiogen propriu-zis și clasei IV Killip:

– DC este scăzut, iar PCP net crescută;

– clinic există hipotensiune, oligo-anurie, tegumente umede, reci, palide, confuzie sau agitație și tahicardie, precum și numeroase raluri de stază și polipnee.

Cauza principală este reprezentată de pierderea masivă de masă miocardică, prin necroză, dar există și cauze potențial reversibile, ca de ex.: prezența unei zone întinse de miocard siderat corectabil prin reperfuzie; defecte mecanice corectabile chirurgical (ruptură de cordaje sau pilier, ruptură de sept); tahiaritmii prelungite cu pierderea pompei atriale (FA, TV).

Clasificarea corectă hemodinamică permite într-o primă etapă o terapie logică bazată pe mecanismul fiziopatologic de bază, pentru ca, ulterior, să se poată identifica factori etiologici reversibili prin tratament.

COMPLICAȚIILE MECANICE

Complicațiile mecanice țin de rupturile diverselor structuri cardiace datorate necrozei și de consecințele remodelării ventriculare. Rupturile de perete liber, de sept sau de mușchi papilari au o incidență acumulată de circa 10–12% și răspund de 20–30% din decesele intraspitalicești din infarct. În medie apar la 3–5 zile de la debut, dar cu limite acceptate de 1–21 zile. Tratamentul antiinflamator, în special cu cortizon în doze mari și cu indometacin le-ar favoriza, prin afectarea cicatrizării normale. Tromboliza reduce incidența rupturilor prin reducerea necrozei și asigurarea unei armături vasculare cu flux păstrat, competentă mecanic, în zonele de perete cicatriceale, unde nu s-au mai putut recupera miocite.

Ruptura de perete miocardic liber. Este cea mai frecventă ruptură de structură cardiacă în infarct și conduce la deces prin tamponadă. Sunt descrise cazuri de supraviețuire prin „pseudoanevrism" ventricular, când aderențe pericardice preexistente limitează efuziunea sanguină din pericard. Ruptura de perete liber este favorizată de vârsta înaintată, primo-infarct (absența colateralelor), antecedentele de HTA și infarctul masiv (peste 20% din masa ventriculară). Este frecventă în VS, rară în VD și excepțională în atrii.

Clinic, momentul acut este precedat uneori de dureri toracice de intensitate variată, netipic coronariene, semn al dilacerării murale în trepte și, eventual, al unei expansiuni a infarctului ce produce ruptura. Bolnavii sunt tahicardici, au adesea sindrom de debit cardiac mic (prin tromboză ventriculară grefată pe infarctul masiv), și anxietate marcată „sine materia". În momentul rupturii apar rapid semne de insuficiență cardiacă dreaptă, cel mai adesea disociere electromecanică și pierderea conștienței, prin instalarea tamponadei. Diagnosticul se poate pune rapid ecografic (hemopericard rapid progresiv) sau prin cateterism (egalizarea presiunilor drepte și stângi), dar de obicei nu este timp pentru explorare. În context clinic sugestiv se poate confirma prezența sângelui în pericard prin pericardiocenteză, după care se iau, dacă este cazul, măsuri terapeutice pentru menținerea funcțiilor vitale în vederea unei eventuale reparații chirurgicale, dacă bolnavul supraviețuiește câteva zeci de minute până la pregătirea echipei chirurgicale.

Ruptura de sept intraventricular. Este mai rară decât ruptura de perete liber (2–4% din cazuri) și apare în circumstanțe asemănătoare. De cele mai multe ori boala este tricoronariană.

Bolnavul are brusc deteriorare hemodinamică, cu insuficiență cardiacă biventriculară, predominând dreapta și cu evoluție spre șoc cardiogen. Tabloul clinic poate fi de insuficiență cardiacă dreaptă acută, cu sindrom de debit cardiac mic. De obicei în ruptura de sept apare un suflu holosistolic aspru, intens, parasternal stâng, însoțit de freamăt. Suflul poate diminua odată cu creșterea presiunii în cavitățile drepte și cu dezvoltarea insuficienței cardiace drepte.

Diagnosticul pozitiv sugerat clinic de caracterele suflului și dezvoltarea insuficienței cardiace drepte acute poate fi confirmat prin ecocardiografie bidimensională și Doppler color, care vizualizează jetul de șunt. De asemenea, la cateterism, se evidențiează oxigenarea anormală a sângelui din cavitățile drepte. Diagnosticul diferențial față de insuficiența mitrală prin ruptură de elemente ale mușchiului papilar poate fi dificil clinic, la ambele existând un suflu sistolic cu freamăt (care se reduc în timp) și evoluție spre șoc cardiogen. În ruptura de sept semnele de decompensare dreaptă sunt mai evidente, iar în ruptura de mușchi papilar semnele de insuficiență stângă acută. Certitudinea diagnosticului nu se obține decât ecocardiografic sau prin cateterism.

Prognosticul este rezervat, cu 90% mortalitatea acută în lipsa intervenției chirurgicale și reducerea ei la 50% în caz că se reușește intervenția.

Insuficiența mitrală din IMA. În faza acută a infarctului, regurgitația mitrală inițială poate apărea prin trei mecanisme principale:

– ruptura unor elemente ale mușchiului papilar;

– ischemia mușchiului papilar și/sau a bazei sale de implantare;

– instalarea remodelajului ventricular, cu modificarea arhitecturii de implantare a pilierilor și eventual afectare a inelului mitral.

Ruptura totală a mușchiului papilar nu este compatibilă cu viața. Ruptura de natură ischemică a capetelor de inserție a unuia sau mai multor cordaje produce insuficiență mitrală acută, cu grade diferite de disfuncție de pompă, după mărimea regurgitației. De regulă, disfuncția este severă, cu edem pulmonar acut și chiar șoc cardiogen. Inițial există un suflu sistolic aspru la vârf, iradiat în funcție de direcția jetului, care depinde de cordajele afectate. Mai frecvent suflul iradiază endapexian și spre baza inimii. Suflul însă se reduce rapid în intensitate, odată cu reducerea gradientului ventriculo-atrial, prin creșterea presiunii în AS necompliant.

Diagnosticul pozitiv se definitivează ecografic (evidențierea unei valve balante și a jetului regurgitant la Doppler) sau prin cateterism (undă V gigantă pe curba presiunii capilare). Incidența rupturilor de mușchi papilar este redusă (1%), dar mortalitatea prin tratament medical ridicată (90%). Intervenția chirurgicală reduce această cifră la jumătate.

Insuficiența mitrală prin mecanism ischemic fără rupturi ale aparatului de susținere este mult mai frecventă și cu consecințe hemodinamice mai reduse (mai este denumită și „disfuncție ischemică de mușchi papilar"). Incidența este de trei ori mai mare în infarctele infero-laterale decât în cele anterioare. Mecanismul propriu-zis este dat de lipsa de coaptare a foițelor mitrale, mai rar o apoziție deficitară a valvelor prin lipsa de contracție a mușchilor papilari sau a mușchiului ventricular achinetic din zona de implantare a pilierilor.

Atunci când *remodelajul ventricular* duce la migrarea laterală a bazei de implantație a pilierilor, închiderea mitralei se face, de asemenea, deficitar. Când există o zonă achinetică importantă la baza VS, aceasta poate afecta funcția sfincteriană sistolică a inelului mitral, cu regurgitație consecutivă.

Evoluția insuficienței mitrale ischemice prin disfuncția de mușchi papilari sau prin remodelare ventriculară este variabilă; uneori este regresivă și fără consecințe hemodinamice semnificative. Diagnosticul de bază este cel ecocardiografic (Doppler). Tratamentul de elecție este prin reperfuzie miocardică, dacă tratamentul medical al IMA nu duce la regresia insuficienței mitrale sau aceasta are consecințe hemodinamice semnificative.

Anevrismul ventricular. Apare la 10–15% din infarctele miocardice, întotdeauna după infarcte transmurale și, în majoritatea cazurilor, după infarcte anterioare. El constă într-o zonă ventriculară localizată care este protruzivă, subțire și akinetică. Protruzia apare atât în diastolă, când zona anevrismală depășește conturul ventricular, cât mai ales în sistolă, când lipsa de contractilitate și grosimea redusă a peretelui anevrismului fac ca el să fie expansionat de presiunea intraventriculară.

Anevrismul apare, de regulă, în obstrucția completă a unei coronare importante și în absența colateralelor, și se instalează în zilele 2–5 de la debutul infarctului (anevrism acut). Coronara responsabilă este de obicei descendenta anterioară și rareori una din celelalte două coronare. Se consideră, în prezent, că dezobstrucția coronarei, chiar tardivă (peste 12 ore) contribuie decisiv la împiedicarea formării anevrismului, deoarece armătura conferită de o rețea vasculară plină de sânge are rol mecanic favorabil, iar prin fluxul restabilit sunt aduse elemente sanguine care accelerează cicatrizarea. O cicatrizare mai solidă ar fi produsă și de tratamentul precoce cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Diagnosticul pozitiv al anevrismului ventricular se face mai greu clinic sau radiologic, dar el poate fi pus prin alte metode imagistice.

Clasic, se consideră că *supradenivelarea persistentă a segmentului* ST (imagine „înghețată"), ar fi specifică anevrismului ventricular. În prezent se consideră că această imagine poate apărea în dreptul oricărei cicatrici întinse postinfarct, indiferent de prezența sau absența anevrismului.

Clinic, anevrismul ventricular se poate recunoaște prin prezența unui dublu impuls sistolic periapexian, dar acest semn nu apare în mod frecvent. Adesea este prezent un galop ventricular persistent sau un suflu de insuficiență mitrală.

Examenul radiologic convențional evidențiează uneori o imagine protruzivă a conturului ventricular stâng, semn de asemenea infrecvent.

În schimb, *examenul ecocardiografic* conduce la identificarea imaginii anevrismale în majoritatea cazurilor, permițând măsurarea dimensiunilor acestuia și a gradului afectării funcției ventriculare (fig. 10, 11). Angiografia radioizotopică este utilă diagnosticului atunci când fereastra ecografică este deficitară. *Rezonanța magnetică nucleară* are rezoluția cea mai bună și poate da detalii structurale și chiar histologice, dar în prezent are cost ridicat.

Complicațiile anevrismului ventricular sunt tromboembolice, aritmice și mecanice. Tromboza intraventriculară este prezentă în majoritatea cazurilor în zona anevrismală, dar ea poate fi numai neprotruzivă, sau poate fi protruzivă și emboligenă. Atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, anevrismul ventricular constituie o zonă aritmogenă, generând adesea tahiaritmii ventriculare recurente și rezistente la tratamentul medicamentos. Rezecția subendocardică sau rezecția anevrismului reprezintă uneori singura soluție terapeutică antiaritmică. Odată constituit, anevrismul ventricular nu se mai rupe. Rupturile pot avea loc doar în primele 2–3 săptămâni la periferia necrozei încă necicatrizată. Foarte rar, aceste rupturi sunt incomplete și se pot definitiva după câteva săptămâni.



Fig 10. – Anevrism ventricular stâng apical cu diametrul transversal de 71 mm, fără trombus

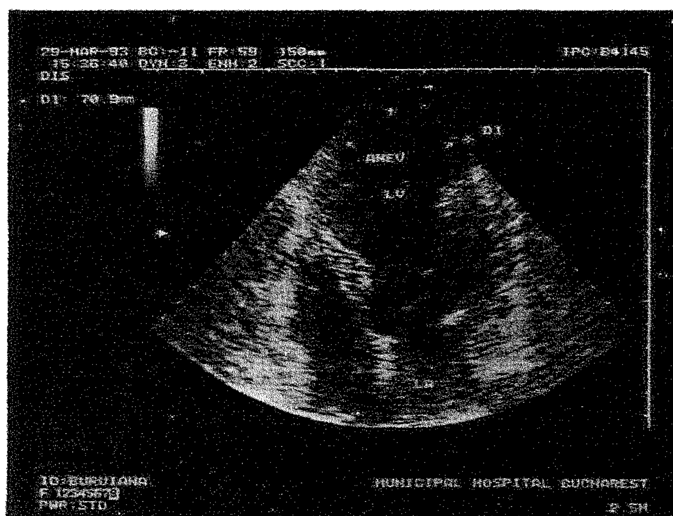


Fig 11. – Anevrism ventricular stâng apical cu trombus tapetat de perete, dar de volum mare

Anevrismul ventricular are o influență mecanică negativă, în sensul că reține în sistolă o parte a debitului bătaie, reducând corespunzător debitul cardiac. În timp, odată cu evoluția remodelajului ventricular, apare insuficiența cardiacă congestivă cu evoluție progresivă.

Prognosticul anevrismului ventricular este nefavorabil pe termen lung; mortalitatea este de 6 ori mai mare decât a sechelarilor de infarct cu aceeași fracție de ejecție. Decesul este adeseori subit.

COMPLICAȚIILE TROMBOEMBOLICE

În faza acută a infarctului există condiții atât pentru tromboembolism sistemic, cât și pentru tromboză venoasă și tromboembolism pulmonar.

Tromboembolismul sistemic. Cel mai des, acesta se manifestă ca un tromb intraventricular, care, eventual, embolizează. Mult mai rar apare un tromb atrial în infarctul atrial sau pe fond de fibrilație atrială. În sfârșit, în starea de șoc se poate dezvolta tromboza in situ (mezenterică, cerebrală), la bolnavii cu stenoze aterosclerotice preexistente.

Trombii murali ventriculari apar în medie la 3–5 zile de la debutul infarctului. Ei se dezvoltă cel mai adesea la apexul VS, rar în zona sa medioventriculară și excepțional în VD (fig. 12). Trombii sunt prezenți invariabil în

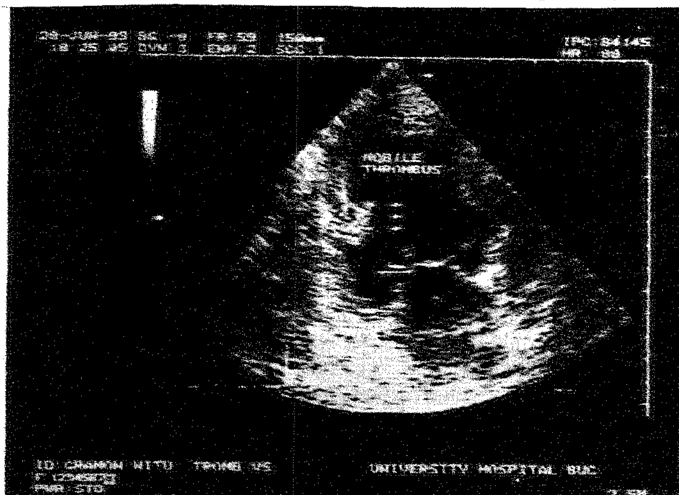


Fig 12. – Trombus atașat septului akinetic datorită unui infarct anterior. Trombusul este relativ mic, dar mobil, cu risc emboligen

interiorul anevrismului ventricular. Apar aproape exclusiv în infarctele anterioare transmurale întinse, în cele inferioare fiind o raritate. Incidența raportată prin diagnostic ecografic este de 20–40%, probabil ceva mai redusă dacă se practică anticoagulare sistematică. La decedații de infarct se întâlnește la aproape jumătate din cazuri. Incidența emboliilor sistemice este în medie de circa 5%, cu limite raportate largi (3–20%), în funcție, probabil, de strategia terapeutică.

Trombii murali nu sunt periculoşi prin simpla lor prezenţă, ci doar dacă produc sindrom de debit mic prin înlocuire de spaţiu în ventricul sau dacă embolizează.

Tabloul clinic sugestiv pentru apariţia unui tromb ventricular masiv cuprinde tahicardie persistentă, fără cauză, polipnee prin sindrom de debit mic, uneori extrasistolie persistentă sau lamboari de TV recurente.

Diagnosticul pozitiv cel mai simplu se obţine ecografic; sunt consideraţi periculoşi trombii protruzivi, mobili sau cu aspect ecografic zdrenţuit, slab ecogen. Diagnosticul prin tomografie computerizată sau RMN furnizează mai multe detalii morfologice, dar este mai costisitor.

Când există un tromb ventricular neemboligen, prognosticul este mai rezervat ca în absenţa acestuia, deoarece tromboza ventriculară este asociată cu infarcte mai întinse. De asemenea, prognostic rezervat este conferit şi de dezvoltarea precoce a trombului (sub 72 ore de la debutul infarctului) şi bineînţeles de riscul potenţial emboligen.

Tromboembolismul pulmonar. Originea acestuia este aproape în exclusivitate în tromboza venoasă a membrelor inferioare la bolnavii cu stază sistemică şi excepţional în trombi din cavităţile drepte sau prin tromboză pulmonară in situ.

În trecut incidenţa complicaţiei era ridicată (10% din cauzele de deces în IMA). În prezent, prin folosirea anticoagulării generale sau post tromboliză, prin folosirea anticoagulării subcutanate profilactice (cu doze mici de heparină sau cu heparină cu greutate moleculară mică) şi prin mobilizare precoce, incidenţa tromboembolismului pulmonar în infarct a devenit neglijabilă.

Manifestările clinice sunt cele obişnuite pentru tromboembolismul pulmonar din afara infarctului (vezi capitolul „Tromboembolismul pulmonar"), dar diagnosticul poate fi îngreunat de interferenţa cu unele semne clinice şi de laborator din infarct cu care există numeroase asemănări (durere, polipnee, hipotensiune, aritmii, creşterea transaminazelor, modificări ECG ale fazei terminale etc.).

ISCHEMIA MIOCARDICĂ POSTINFARCT

După IMA apar numeroase forme de ischemie miocardică dureroasă şi silenţioasă.

Angina postinfarct, extensia şi recurenţa infarctului şi ischemia silenţioasă postinfarct, ca principale manifestări ischemice au, la rândul lor, mai multe forme clinice de prezentare.

Angina pectorală postinfarct se poate manifesta precoce sau tardiv.

Angina pectorală precoce postinfarct (primele 10–14 zile) este considerată o formă de angină instabilă, deoarece fenomenul ischemic este probabil legat de acelaşi fenomen coronarian (de obicei placă fisurată) care a condus şi la infarct. În perioada imediat următoare fisura nu este reendotelizată, şi deci constituie o zonă coronariană instabilă susceptibilă de retromboză. Tratamentul medicamentos trebuie să fie agresiv şi, în caz de eşec, coronarografia şi cardiologia intervenţională sau chirurgia coronariană constituie singurele soluţii.

Dacă angina se instalează la peste 2–4 săptămâni de la debutul infarctului, legătura ei cu leziunea coronariană iniţială este incertă; de obicei, *angina tar-*

divă este stabilă şi apare la probele de provocare a ischemiei, în special la efort. Ea ridică probleme de explorare şi tratament, în cea mai mare parte asemănătoare cu cele din angina pectorală fără infarct antecedent.

Formele nedureroase de ischemie miocardică după infarct se pot manifesta, la rândul lor, în diferite circumstanţe şi moduri.

Modificările ECG de tip ischemic fără durere pot apărea în timpul probelor de stres, când au semnificaţia unei ischemii stabile, indusă de obicei de creşterea necesarului de oxigen. Ischemia silenţioasă ECG poate apărea şi spontan, decelată prin înregistrarea Holter, cu semnificaţie ceva mai rezervată, adesea fiind provocată de scăderea aportului (vasomotricitate coronariană, tromb primar plachetar instabil etc.).

Modificările morfologice induse de ischemia postinfarct cuprind *fenomenele asociate remodelajului ventricular, insuficienţa mitrală ischemică şi cardiomiopatia dilatativă ischemică,* de obicei prin boală tricoronariană.

Aritmiile postinfarct induse de ischemie pot fi legate direct de o manifestare clinică ischemică (mai rar) sau pot fi provocate indirect de ischemie, prin diverse mecanisme aritmogene.

Tot formele de ischemie postinfarct pot fi considerate şi extensia infarctului şi recidiva de infarct.

Extensia infarctului este definită drept o nouă creştere a markerilor enzimatici de necroză (în special CK sau CK-MB) în intervalul primelor 48 ore de la debut. Fenomenul apare la circa 20% din bolnavii trombolizaţi şi tot la aceeaşi proporţie în infarctele non Q, fiind mai rară (7–10%) la infarctele cu undă Q. Mecanismul este dat de obicei de instabilitatea plăcii fisurate.

Recidiva de infarct apare la peste 48 de ore de la debutul infarctului iniţial. Unii autori deosebesc în acest cadru reinfarctarea, care este o necroză în acelaşi teritoriu coronarian şi recidiva propriu-zisă, situată în alt teritoriu. Mecanismele recidivei ţin de jocul dintre instabilitatea plăcii iniţiale de aterom şi gradul lezării aterosclerotice a restului patului coronarian, care îşi pierde prin necroza iniţială sursa de circulaţie colaterală.

Diagnosticul diferenţial dintre angina postinfarct şi ischemia sau recidiva infarctului ridică adeseori probleme. Dificultatea constă în interpretarea dificilă a unor modificări noi ECG în condiţiile în care este în curs de desfăşurare evoluţia electrică a necrozei miocardice iniţiale. Tranşarea diagnosticului se poate face adeseori numai prin determinări seriate ale enzimelor specifice de citoliză (în special CK-MB) sau prin explorări radio izotopice complexe.

În concluzie, fenomenele ischemice postinfarct sunt frecvente şi au numeroase forme de manifestare. Depistarea şi tratamentul lor energic, medicamentos sau intervenţional, constituie una din priorităţile perioadei de convalescenţă.

ALTE COMPLICAŢII ALE IMA

Numeroase alte complicaţii au fost descrise în decursul fazei acute ale infarctului, dar ele sunt fie mai rare, fie mai puţin grave sub aspect evolutiv şi prognostic.

Pericardita postinfarct se poate manifesta precoce sau tardiv, sub formă fibrinoasă sau lichidiană. În faza *acută* a infarctului transmural pericardita fibrinoasă este un fenomen comun. Ea se poate manifesta în 24–48 ore de la

debutul infarctului şi primele 4–6 săptămâni. Inflamaţia pericardului apare probabil la jumătate din cazuri, dar frecătura pericardică este rară (10% din cazuri) şi de obicei fugace; manifestările ECG de epicardită rareori evidente sunt greu de diferenţiat de consecinţele ECG ale ischemiei. Lichidul pericardic este decelat ecografic la 20–25% din bolnavi. Simpla lui prezenţă nu contraindică anticoagularea, dar dacă grosimea lichidului depăşeşte 5 mm sau are tendinţa de creştere, sau frecătura pericardică persistă peste 3–4 zile, atunci anticoagularea trebuie oprită. Sunt descrise atât cazuri de tamponadă pericardică indusă de anticoagulare, cât şi constricţie pericardică tardivă după pericardita hemoragică periinfarct.

Pericardita tardivă postinfarct (sindromul Dressler) poate apărea începând din a 2-a săptămână şi până la 2–3 luni de la debutul IMA. Există astfel o suprapunere de interval (săptămânile 2–6) în care pericardita poate fi atât de tip precoce (formă prelungită), cât şi de tip tardiv. Originea sindromului Dressler este autoimună, ca reacţie la ţesutul miocardic necrozat, care este perceput ca „non-self". Pătrunderea sângelui în pericard la debutul infarctului ar favoriza procesul.

Clinic, în plină perioadă de convalescenţă a infarctului, bolnavul face durere precordială, febră şi adeseori pleurită stângă. Simptomele sunt uşoare sau moderate.

Diagnosticul pozitiv de sindrom Dressler este uneori dificil, deoarece modificările ECG de pericardită sunt greu de interpretat în contextul evoluţiei ECG din convalescenţa infarctului, prezenţa lichidului pericardic (decelat ecografic) poate fi datorată şi unei pericardite precoce trenante, iar sindromul inflamator biochimic se poate suprapune cu cel din faza iniţială a infarctului. Determinarea unor anticorpi antimiocardici, teoretic utilă, nu s-a generalizat. Diferenţierea sindromului Dressler de o recidivă de infarct se poate face uneori numai prin determinări enzimatice repetate, cu infirmarea necrozei doar în absenţa unor curbe tipice de citoliză.

Sindromul Dressler răspunde de obicei prompt la tratamentul antiinflamator. Este de preferat aspirina, 3–4 g pe zi, căci alte antiinflamatoare pot influenţa negativ cicatrizarea infarctului. Rareori este necesar tratament cortizonic de scurtă durată.

Alte complicaţii sunt relativ frecvente, mai ales la vârstnici.

Pneumopatiile acute de decubit sau favorizate de stază, *retenţie de urină,* infecţiile urinare induse de sondajul vezical, *constipaţia* de decubit, *febra* de diverse origini, *astenia fizică* şi *sindromul vertiginos* la mobilizare, *umărul dureros* postinfarct, *depresia* sau alte tulburări psihice mergând până la psihoză, constituie alte complicaţii posibile în timpul IMA, majoritatea mai uşoare în prezent, odată cu răspândirea largă a conceptului mobilizării precoce. Totuşi, ele pot fi importante în cazul infarctelor complicate, a căror mobilizare precoce nu este posibilă.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL IMA

Problematica diagnosticului diferenţial al IMA cuprinde trei aspecte: diferenţierea de alte sindroame coronariene acute, diferenţierea IMA tipic de alte boli acute în care domină durerea şi diagnosticul diferenţial al IMA cu prezentare atipică.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL CU SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Diferențierea IMA de angina instabilă este mai dificilă în cazul IM non Q și, ocazional, în cazul infarctului cu leziune subepicardică față de angina Prinzmetal.

Angina pectorală instabilă, în majoritatea formelor sale, se poate manifesta prin dureri coronariene de repaus, prelungite peste 15–20 minute, și prin modificări ECG de fază terminală, cel mai des subdenivelări patologice de ST asociate sau nu cu negativarea undei T. Aspectul poate fi identic în infarctul non Q dar, de obicei, în infarct modificările sunt mai ample și mai persistente (ore sau zile). Totuși, clinica și ECG nu pot diferenția adeseori cele două sindroame. Diagnosticul este tranșat de curba enzimatică sau cercetarea altor produși de citoliză (în special CK-MB și mioglobină).

În mod formal în IMA enzimele cresc la peste dublul normalului, iar în angina instabilă ele rămân normale; sindroamele coronariene acute cu creșterea izolată a enzimelor sub dublul normalului sunt greu de încadrat. Ele reflectă, probabil, de cele mai multe ori, o citoliză miocardică parcelară, minimă, în cursul anginei instabile. Dacă stabilirea corectă a diagnosticului poate fi dificilă, atitudinea practică este însă comună pentru cele două sindroame: tratament medicamentos maximal, dar fără trombolitice și coronarografie de urgență în caz de insucces.

Angina Prinzmetal este singura formă de angină cu leziune electrică subepicardică ce este încadrată în sindromul anginei instabile. Diferențierea de IMA la debut, cu leziune subepicardică, se face prin labilitatea ECG și absența citolizei, în condițiile unei dureri de repaus cu orar fix și de durată scurtă (vezi capitolul „Angina Prinzmetal").

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL IMA TIPIC

IMA cu durere toracică intensă, însoțită de tahicardie, anxietate și eventual polipnee, trebuie făcut cu câteva boli acute severe, al căror tratament este uneori complet diferit de al infarctului.

Pericardita acută poate avea durere asemănătoare cu a infarctului și, în caz de miocardită asociată, bolnavul poate avea tahicardie și galop. Frecătura pericardică este tipică pericarditei, dar se regăsește și în IMA, la câteva ore de la debut. Un element important de diferențiere este aspectul ECG. În pericardită supradenivelarea ST este de obicei concavă în sus, este relativ mică – de 1–2 mm – și concordantă în majoritatea derivațiilor. Nu apare niciodată aspect de undă Pardee și pierdere de potențial QRS. În infarct evolutivitatea ECG este mai rapidă și de amploare mai mare. Dacă diferențierea nu se poate realiza pe date clinice și ECG, atunci explorările biologice, inclusiv aspectul curbei produșilor de citoliză sunt hotărâtoare.

Disecția de aortă toracică se poate manifesta cu durere transfixiantă toracică foarte asemănătoare cu cea din IMA. În absența prinderii coronarelor în cadrul disecției, ECG rămâne normală. În aceste condiții trebuie căutate cu atenție alte semne clinice de disecție: scăderea amplitudinii pulsului la unul din

brațe sau la unul din membrele inferioare; suflu diastolic de insuficiență aortică; mai rar pleurezie hemoragică stângă prin efracție pleurală sau frecătură pericardică prin efracție proximală în pericard. Unul din semnele caracteristice ale disecției de aortă este variația mare tensională care însoțește episoadele dureroase. De regulă apare colaps tranzitor, produs datorită stimulării baroceptorilor aortici în timpul progresiei disecției; TA revine însă normal practic fără nici un tratament, odată cu stoparea, de moment, a înaintării disecției.

Uneori disecția aortei proximale prinde și emergența uneia dintre coronare. Se realizează astfel un tablou clinic și ECG de ischemie miocardică acută, identic cu cel din infarct. Prezența disecției poate fi suspectată prin coexistența suflului de insuficiență aortică acută. Diagnosticul este tranșat prin ecocardiografie transtoracică, eventual transesofagiană și, ulterior, dacă este cazul, prin computer tomografie, RMN sau cateterism.

Diferențierea corectă a disecției de aortă de IMA de origine aterosclerotică este foarte importantă, deoarece la suspiciunea de disecție sunt contraindicate tromboliza și anticoagularea.

Tromboembolismul pulmonar poate da un tablou clinic asemănător IMA, cu durere toracică, tahicardie, polipnee, hipotensiune. Pot exista aritmii și semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

Semnele ECG de forțare ventriculară dreaptă pot mima ischemie subepicardică anterioară. Diferențierea de IMA se face prin discordanța dintre semnele severe de debit cardiac mic și insuficiență cardiacă dreaptă (și nu stângă) și absența unor semne patente electrice de IMA, inclusiv de infarct de VD. Tranșarea diagnosticului se face prin curbele de citoliză (CK-MB și Mb, dar nu TGO și LDH), ecocardiografie (supraîncărcare dreaptă în absența IM de VD) și, eventual, scintigrafie pulmonară (vezi capitolul „Tromboembolismul pulmonar").

Pneumotoraxul poate mima un IMA prin asocierea dintre durerea toracică intensă, dispneea importantă și tahicardie. Lipsesc semnele ECG de IM, iar tranșarea diagnosticului se face prin examen fizic și radiologic.

Afecțiunile acute de etaj abdominal superior se confundă mai ales cu infarctul inferior și de VD, în care există greață, vărsături, dureri epigastrice și de hipocondru drept, prin distensie hepatică. În IMA durerea epigastrică la palpare este absentă sau minimă, și evident nu se găsesc semne, chiar minime, de iritație peritoneală. Diagnosticul de *colecistită acută* sau de *ulcer penetrant* sau *perforat*, se face pe date clinice, ecografice, radiologice și eventual gastroscopie. Ceva mai dificilă este diferențierea infarctului de pancreatita acută în care, pe lângă alterarea stării generale, cu hipotensiune, tahicardie și chiar aspect de șoc, pot să apară semne ECG de leziune subepicardică inferioară, prin acțiunea directă a enzimelor pancreatice difuzate transdiafragmatic. Diagnosticul este tranșat de curbele anzimatice diferite din cele două afecțiuni și de evoluția elementelor clinice și electrocardiografice.

Alte sindroame dureroase toracoabdominale ce pot intra în discuție în cadrul diagnosticului diferențial al IMA includ: pleurita acută, pneumonia, zona Zoster toracică, sindromul Tietze, abcesele subfrenice, infarctul splenic, boli acute musculoscheletice și altele. Caracterul durerii, examenul clinic și uneori radiologic și absența semnelor ECG de infarct tranșează de cele mai multe ori diagnosticul.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL IMA CU PREZENTARE ATIPICĂ

Se consideră că 20–40% din IMA nu sunt recunoscute și sunt diagnosticate ulterior, prin examen ECG și, uneori, doar postmortem. Aproape jumătate din aceste infarcte sunt probabil silențioase, dar restul nu sunt recunoscute deoarece simptomele de prezentare sunt atipice. O sinteză citată de Braunwald deosebește următoarele forme sau manifestări atipice de infarct: debut sau agravare de insuficiență cardiacă congestivă; angină clasică fără semnele particulare ale unui episod mai grav; durere atipică; semne neurologice mimând accident vascular, psihoză sau simplu atac de nervozitate fără cauză aparentă; sincopă sau episod de fatigabilitate extremă; dispepsie acută; embolie periferică.

TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Tratarea bolnavilor cu IMA reprezintă una din urgențele cardiologice cele mai importante. Aceasta rezultă, pe de o parte, din incidența mare și gravitatea bolii, iar pe de altă parte din rolul foarte activ așteptat de la echipa medicală care preia în grijă bolnavul.

Obiectivele principale ale tratamentului sunt: 1. restabilirea fluxului coronarian; 2. limitarea întinderii necrozei; 3. tratamentul complicațiilor și în primul rând al morții subite aritmice sau prin alt mecanism.

Tratamentul include o fază prespital, tratamentul în spital și faza de recuperare, cu tratament majoritar ambulator.

FAZA PRESPITAL

Importanța tratamentului prespital rezultă în principal din două premize:

– majoritatea deceselor în faza acută (60%) se produc înainte de spitalizare, cea mai mare prin FV primară;

– prognosticul imediat și de durată depinde indirect de eficacitatea obținerii reperfuziei miocardice, al cărei efect este cu atât mai favorabil cu cât este mai precoce.

În consecință, bolnavul cu IMA trebuie să ajungă cât mai rapid la spital și, pe durata transportului, trebuie să primească adeseori îngrijiri medicale complexe. Aceste deziderate se obțin prin combinarea a trei elemente:

– numărul și promptitudinea stațiilor mobile de salvare;

– dotarea lor tehnică și competența medicală a echipei;

– gradul educației populației pentru a apela la timp la serviciile medicale.

Studii serioase documentate statistic (Belfast, Göteborg, Seattle) au demonstrat importanța fiecăruia din aceste elemente. Astfel, o campanie intensă de educație în mass media a redus de la 3 la 2 ore timpul mediu de la debutul simptomelor la spitalizare (Göteborg, Suedia). Mortalitatea în timpul transportului a fost redusă de la 22% la 9% în Seattle (SUA) atunci când personalul paramedical a fost instruit să folosească șocul electric în resuscitarea FV. Trans-

miterea transtelefonică a ECG și permisiunea de a se începe tromboliza la domiciliu sau în ambulanță au condus la un avans de circa 70 de minute în începerea tratamentului trombolitic. Toate aceste cifre arată că de la optimizarea tratamentului prespital se poate aştepta un mare câştig în ameliorarea mortalității în infarct.

Problematica fazei terapeutice prespital în infarct trebuie abordată pe două planuri: cel al posibilităților practice actuale şi cel al considerentelor de tratament ideale.

În mod practic, echipa medicală a ambulanței chemată să îngrijească un bolnav cu durere de piept prelungită trebuie să ia următoarele măsuri:

1. *Tratamentul durerii* are un scop patogenic precis, de reducere a catecolaminelor ce sunt proaritmogene şi măresc zona de necroză. Durerea intensă este șocogenă. Se începe cu Algocalmin sau Piafen, însoțite eventual de 5–10 mg diazepam i.v. În caz de ineficiență, după 5–10 minute se continuă cu Fortral i.v. sau chiar opiaceu subcutanat sau i.v. (Morfină 5–10 mg, Mialgin 25–50 mg). Opiaceele trebuie evitate în caz de hipotensiune fără stază pulmonară (în special în infarctele inferioare).

2. *Nitroglicerina.* La orice bolnav cu TA normală sau crescută nitroglicerina sublinguală este de preferat formelor retard de nitrați și o tabletă de 0,5 mg trebuie administrată la fiecare 15 minute. Ea poate ameliora direct perfuzia coronariană şi poate reduce staza pulmonară în caz de congestie. Perfuzia cu nitroglicerină se începe numai dacă o permite competența echipei.

3. *Oxigenoterapia.* Aplicarea oxigenului pe sondă sau mască (6 l/minut), chiar în absența insuficienței cardiace, are rol dovedit în reducerea masei necrozate și, uneori, are rol direct analgetic.

4. *Tratamentul antiaritmic.* În caz de extasistole numeroase (care sunt cel mai probabil ventriculare) şi, cu atât mai mult în cazul unor episoade tahiaritmice, se recomandă bolus de Xilină i.v., 1 mg/kg c, urmat imediat de perfuzie continuă de 2–4 mg/minut. În caz că nu se poate asigura linie venoasă permanentă, repetarea bolusurilor i.v. la intervale de aprox. 15 minute are o eficacitate comparabilă. În nici un caz nu este recomandată Xilina intramusculară, care nu realizează o concentrație serică eficace.

5. *Tratamentul bradiaritmiilor.* În caz de ritm cardiac rar (sub 50/minut) se recomandă Atropină 0,5–1 mg i.v. şi evitarea Xilinei, care ar putea suprima centrul idioventricular de înlocuire în caz de bloc Av complet.

6. *Tratamentul altor complicații* (hipotensiune, fibrilația atrială, insuficiență ventriculară stângă acută, puseu hipertensiv), trebuie făcute în mod corespunzător, în raport cu dotarea şi gradul competenței echipei medicale din ambulanță.

În mod ideal tratamentul în faza pre-spital ar trebui să includă începerea eventualei trombolize coronariene încă de la domiciliu. Pentru aceasta este necesar ca, în context clinic sugestiv să poată fi efectuată o electrocardiogramă care să confirme o imagine electrică de infarct acut cu leziune subepicardică. Uneori, interpretarea ECG se poate rezolva prin transmiterea ei transtelefonică la sediul central al ambulanței, unde există permanent un medic dispecer competent. După confirmarea diagnosticului, modalitatea de tromboliză cea mai eficace este cu APSAC intravenos (lent în 5 minute) singurul fibrinolitic ce nu trebuie administrat în perfuzie. În absența acestuia se poate începe și perfuzia cu streptokinază, având asigurată o linie venoasă stabilă (minicateter).

O ambulanță modernă permite de asemenea monitorizarea permanentă a ritmului cardiac, în scopul tratamentului specific al aritmiilor ventriculare sau supraventriculare care pot apărea în timpul transportului.

Este necesar ca echipa de personal medical sau premediacal de pe ambulanță, să cunoască și să aplice adecvat, toate metodele de terapie intensivă în cazul IMA, inclusiv metodele de resuscitare cardiorespiratorie.

TRATAMENTUL ÎN SPITAL

Bolnavul ajuns la spital trebuie evaluat rapid din punct de vedere diagnostic la camera de gardă, prin anamneză, examen clinic și electrocardiogramă cu 12 sau 18 derivații (incluzând derivatele posterovertebrale și precordiale drepte).

Principalele capcane diagnostice imediate cu consecințe practice importante sunt:

a) în caz de supradenivelare ST în mai multe derivații trebuie exclusă pericardita acută, cu modificări electrocardiografice întinse și concordante și disecția de aortă ascendentă, care poate produce ischemie miocardică prin extinderea disecției la originea coronarelor. La ambele boli tromboliza sau anticoagularea sunt ferm contraindicate. În caz de dubiu ar trebui efectuată o ecocardiografie de urgență;

b) în caz de ECG cu aspect practic normal în cele 18 derivații dar cu durere toracică sau toracoabdominală intensă, trebuie luate în considerare: disecția de aortă toraco-abdominală; pneumotoraxul; tromboembolismul pulmonar; ulcerul penetrant-perforant, colecistita sau pancreatita acută.

După evaluarea inițială (care nu trebuie să depășească câteva minute) în cazul confirmării suspiciunii de IMA bolnavul se transportă în unitatea de terapie intensivă cardiacă (UTIC).

MĂSURI GENERALE

Bolnavul este instalat într-un pat de terapie intensivă prevăzut cu facilități de mobilitate (pentru resuscitare sau transport ulterior la explorări) și de abord venos (suport de perfuzie atașat). Bustul trebuie să fie liber în vederea monitorizării electrocardiografice și accesului ușor în caz de resuscitare. Deoarece bolnavul va rămâne imobilizat cel puțin câteva zile, trebuie asigurate facilități de urinat la pat.

Sunt obligatorii de efectuat imediat următoarele:

– prinderea unei linii venoase (preferabil minicateter brahial);

– monitorizarea ECG și intermitentă a TA (pentru 24–48 ore în cazul infarctului necomplicat);

– O_2 terapie pe sondă nazală sau pe mască, 4–8 l/minut timp de 12–24 ore cu rol prezumtiv de reducere a masei necrozate și, posibil, rol analgetic;

– recoltarea analizelor de urgență (analize standard + enzime de citoliză).

În caz că există facilități, monitorizarea neinvazivă a saturației sângelui arterial este utilă.

Monitorizarea hemodinamică invazivă este de obicei rezervată numai bolnavilor cu disfuncție severă de pompă.

Bolnavului trebuie să i se explice, pe scurt, ce diagnostic se suspectează, faptul că o perioadă trebuie să stea imobilizat şi din ce cauză este aceasta necesar; i se vor da câteva sfaturi dietetice. În această convorbire se evaluează pe scurt personalitatea bolnavului şi, după caz, fie se pondereaza entuziasmul lui pentru o mobilizare precoce şi fără restricţii fie, din contra, este încurajat, prezentându-i-se şansele unei evoluţii favorabile a bolii. Un tranchilizant simplu (diazepam, medazepam, haloperidol) este aproape totdeauna util. Uneori este necesară sedarea mai intensă.

CONTROLUL DURERII

Înlăturarea durerii are nu numai rol simptomatic, ci şi fiziopatologic, deoarece durerea intensă creşte considerabil cantitatea de catecolamine, cu consecinţe proaritmogene şi de creştere a zonei necrozate.

Tratamentul durerii trebuie abordat *pe două căi: directă,* folosind analgetice şi *indirectă,* utilizând diverse tratamente antiischemice active.

Analgetice simple (noraminofenazonă–Algocalmin; baralgin–Piafen sau pentazocin–Fortral) pot fi încercate, împreună cu diazepam i.v., dar ele nu sunt eficiente decât la circa jumătate din bolnavi.

În caz de eşec trebuie trecut rapid la *analgetice opiacee.* Morfina (20 mg/fiolă) are faţă de petidină (Mialgin – 100 mg/fiolă) avantajul unei analgezii mai puternice şi dezavantajul unor reacţii adverse mai severe, în special vărsătură şi hipotensiune. În mod obişnuit fiecare din acestea se diluează în ser fiziologic 1:4 şi se administrează fracţionat câte un sfert de fiolă, respectiv 4–5 mg sau 20–25 mg, până la obţinerea efectului (de obicei între o jumătate şi trei jumătăţi de fiolă). Doza maximă de morfină necesară uneori depăşeşte 30–40 mg în 24 ore.

În caz de stază pulmonară efectul hemodinamic este favorabil. La bolnavii normotensivi domină, ca efect secundar, greaţa. La bolnavii cu infarct inferior şi/sau de VD unde hipotensiunea fără congestie pulmonară şi vagotonia sunt adesea prezente, opiaceele pot accentua hipotensiunea până la colaps. Administrarea prealabilă de atropină 0,5–1 mg poate contracara în parte acest efect.

Depresia respiratorie nu apare de obicei decât la doze mari de morfină.

Tratamentul indirect al durerii se face folosind în mod intens terapia antiischemică coronariană. Dezobstrucţia prin tromboliză sau alt mijloc, nitroglicerina i.v., beta blocantele i.v., sau oxigenoterapia pot ameliora fiecare durerea, în mod semnificativ, atunci când acţiunea lor antiischemică este eficace.

NITRAŢII

Folosirea nitraţilor şi în special a nitroglicerinei (NTG) i.v. în faza acută a infarctului datează din epoca încercărilor de salvgardare a miocardului ischemic prin mijloace medicamentoase. Majoritatea datelor actuale şi a studiilor controlate sugerează că nitraţii produc o mică, dar semnificativă statistic reducere a mortalităţii acute în infarct, o reducere a mărimii necrozei şi o ameliorare a remodelajului ventricular.

Nitrații se folosesc ca urmare a rolului lor *antiischemic și hemodinamic*.

Primul rol rezultă din acțiunea vasodilatatoare directă și relativ paralelă cu doza asupra coronarelor de conductanță (subepicardice) și asupra colateralelor. Coronaroconstricția din primele ore ale IMA contribuie la completarea și consolidarea obstrucției trombotice coronariene. Prin reducerea coronarocontricției (flux rezidual anterograd) și dilatarea colateralelor (flux retrograd), nitrații contribuie la întârzierea momentului ireversibilității necrozei, dacă nu chiar la salvarea unei părți din miocardul siderat.

Singurele coronarodilatatoare eficiente în afara nitraților sunt blocantele de calciu, dar ele acționează de elecție asupra spasmului coronarian propriu-zis (inductibil de ergonovină) și sunt mai puțin eficiente pe coronaroconstricția tromboxanică. În plus, dilată adeseori și arteriolele de rezistență, provocând sindrom de furt. De aceea blocantele de calciu nu pot înlocui nitrații în faza acută a infarctului.

Efectul hemodinamic favorabil se manifestă în special în disfuncția de pompă cu congestie pulmonară, prin reducerea atât a presarcinii, cât și a postsarcinii. Reducerea controlată a postsarcinii, chiar în absența congestiei pulmonare, poate contribui la ameliorarea remodelajului ventricular. În același timp, reducerea necontrolată a presarcinii, în absența congestiei pulmonare, în infarctele inferioare, poate produce hipotensiune prin lipsa de umplere a VD.

Majoritatea autorilor recomandă administrarea de rutină a nitroglicerinei în perfuzie i.v. în faza acută a miocardului (primele 24–48 ore) mai ales dacă durerea coronară este prezentă. Indicații suplimentare sunt date de prezența HTA sau a insuficienții de pompă cu congestie pulmonară, iar contraindicații – infarctele cu hipotensiune, în special inferioare, cu sau fără prindere de VD. În șocul cardiogen cu congestie pulmonară se poate administra NTG în doze mici, sub protecția de dopamină.

În mod clasic se începe administrarea în ritmul de 10 mcg/minut și se crește progresiv până se obține o reducere a TA medii (sau maxime) cu 10%. În majoritatea cazurilor, aceasta se obține la un ritm de circa 30 mcg/minut. Dispariția durerii nu este un parametru cert de eficacitate, ca în angină, căci în IM durerea este dată de progresia ischemiei spre necroză, care nu este împiedicată în mod direct de nitrați. Totuși, ocazional, durerea se poate ameliora sau poate chiar să dispară, atunci când fluxul coronarian rezidual devine semnificativ.

Nitroglicerina trebuie administrată sub strictă supraveghere în infarctele inferioare, căci adesea potențează colapsul indus de reflexele vasodepresoare specifice acestei localizări. Unii autori contraindică nitrații la debutul infarctelor inferioare.

După trecerea durerii și stabilizarea hemodinamică, *în medie după 24–48 ore, se poate trece la administrarea de nitrați per os*, în doze adaptate prezenței sau nu a semnelor de ischemie reziduală. Se preferă isosobid mononitrații sau isosorbid dinitrații, în doze medii de 40–80 mg/zi. Este bine ca tratamentul să fie continuat, chiar în absența ischemiei, până la reluarea completă a activității fizice.

Nitroprusiatul de sodiu, alt nitrat activ, se folosește în mod excepțional în infarct, în special în edemele pulmonare acute cu salt hipertensiv important.

TRATAMENTUL TROMBOLITIC

Tratamentul actual al IMA include, ori de câte ori este posibil, metode de reperfuzie coronariană, farmacologice, intervenţionale sau chirurgicale. Reperfuzia se poate obţine prin tromboliză pe cale generală, în majoritatea cazurilor, şi prin alte proceduri, ce includ angioplastia coronariană primară şi by pass-ul coronar de urgenţă, aplicabile în condiţii speciale.

Tratamentul trombolitic cu streptokinază a fost folosit în infarctul experimental încă din 1952 şi primul caz tratat la om datează din 1958. Timp de peste 20 ani însă acest tratament nu a intrat în practica clinică. În 1980 Chazov în URSS şi Rentrop în SUA au comunicat mai multe cazuri de repefuzie miocardică la om folosind streptokinaza intracoronariană. De atunci, folosirea trombolíticelor, iniţial intracoronarian, apoi pe cale intravenoasă, s-a generalizat, devenind un tratament de bază al IMA.

Bazele fiziopatologice ale recanalizării coronariene. În infarctul experimental, atunci când oprirea fluxului coronarian este totală, leziunea celulară este ireversibilă după câteva zeci de minute, astfel încât după o oră reperfuzia devine inutilă din punct de vedere al recuperării tisulare.

În clinica umană există în mod practic întotdeauna un flux coronarian rezidual, anterograd sau retrograd, către zona ischemică. Fluxul anterograd rezultă din tromboza adeseori incompletă la început şi din variabilitatea vasoconstricţiei coronariene supraiacente. Fluxul retrograd se realizează prin colaterale, uneori aproape inexistente, la cei fără istoric prelungit. Fluxul rezidual, nu poate împiedica în general necrozarea, dar întârzie instalarea acesteia cu câteva ore. Astfel, la majoritatea bolnavilor până la 6 ore de la debutul clinic al infarctului există o cantitate suficientă de miocard reversibil lezat care poate fi salvat prin reperfuzie. În practică o anumită masă de miocard se necrozează totuşi, iar alta este salvată, transformându-se infarctul dintr-un infarct transmural într-unul netransmural sau incomplet, cu alternanţă de zone necrozate şi viabile. Cu cât dezobstrucţia se face însă mai precoce (1–2 ore de la debut) cu atât masa de miocard necrozată va fi mai mică sau chiar absentă. Pe de altă parte, există autori care susţin că o dezobstrucţie mai tardivă (până la 12 ore) reuşeşte întotdeauna să salveze o zonă de miocard suficientă pentru a avea un rol semnificativ în funcţionalitatea ulterioară a ventriculului. De aceea, ei recomandă tromboliza până la 12 ore de la debut, atunci când persistă semne clinice (durere) şi ECG (supradenivelare ST evolutivă) de ischemie activă.

După 12 ore trombul este de obicei suficient de organizat pentru a nu mai putea fi trombolizat chimic într-o proporţie acceptabilă, iar la nivelul miocardului fără flux, se produc modificări microvasculare şi celulare care nu mai permit viabilitatea.

Unele studii au demonstrat că o arteră coronară patentă către zona infarctată ar conferi un prognostic mult mai bun pe termen lung, ar ameliora remodelarea ventriculară şi ar preveni dezvoltarea anevrismului ventricular. De aceea, unii autori recomandă dezobstrucţia chiar şi în perioada 12–72 ore de la debutul infarctului, de obicei prin angioplastie coronariană efectuată în urgenţă.

Toate studiile sunt neechivoce însă asupra eficienţei dezobstrucţiei în primele 6 ore. Între 6 şi 12 ore doar unele studii au dat rezultate statistice semnificative pozitive. Eficienţa pe termen lung a dezobstrucţiei peste 12 ore este în curs de evaluare.

Tromboliza s-a dovedit o modalitate terapeutică necesară în IMA cu undă Q. În schimb, în IMA non Q tromboliza nu şi-a dovedit eficienţa pe studii controlate. Faptul este explicabil prin mecanismul diferit de producere a necrozei în IMA non Q: tromboza coronariană incompletă, predominant plachetară, prezenţa frecventă a unei vasoconstricţii coronariene exagerate, prezenţa mecanismului de creştere a cererii şi nu de reducere a ofertei etc.

Tromboliza intracoronariană. Tromboliza intracoronariană a fost prima modalitate eficientă de dezobstrucţie coronară în IMA. Ea se aplică astăzi de excepţie, limitarea majoră a metodei rezultând din faptul că este necesar cateterism de urgenţă în interiorul limitei de 6 ore de la debut şi este mică proporţia bolnavilor spitalizaţi într-o unitate cu echipă de cateterism disponibilă 24/24 ore. Atunci când totuşi această oportunitate există, se preferă dezobstrucţia prin angioplastie şi nu prin tromboliză intracoronariană, deoarece angioplastia este mai eficace (95% succes) şi mai completă (elimină şi stenoza reziduală).

În prezent tromboliza intracoronariană se foloseşte în principal pentru tratamentul reocluziei acute din timpul angioplastiei coronariene (acute sau cronice), în special când ea survine în ciuda implantării unei proteze endovasculare (stent).

Tromboliza coronariană pe cale venoasă generală. Constituie în prezent un standard al tratamentului infarctelor miocardice acute cu aspect de leziune subepicardică iniţială pe ECG, şi care sunt luate în evidenţă în primele 6 ore de la debut. Tratamentul se face de regulă în spital, dar sistemele sanitare cu o reţea a ambulanţelor de urgenţă dezvoltată l-au adoptat şi în ambulator, în tratamentul prespital.

În ultimii 15 ani au fost experimentate câteva generaţii de trombolitice. În prezent sunt folosite în practică trei produse: streptokinaza (SK), activatorul tisular al plasminogenului recombinat (obţinut prin inginerie genetică) (rt-PA) şi anistreptlaza sau complexul activator streptokinaza anisoilată plasminogen (APSAC), ale căror caracteristici principale sunt prezentate în tabelul VII.

TABELUL VII

Comparaţie între principalele fibrinolitice folosite în infarctul miocardic acut
(modificat după Braunwald, 1992)

Factorul	*Streptokinaza*	*rt-PA*	*APSAC*
Doză uzuală	1,5 mil UI în 30-60 min	60 mg prima oră 40 mg în urm. 2 h	30 mg în 3-5 min
Selectivitate	zero	relativă	minoră
Eficacitate recanalizare	50-60%	70%	60%
Reocluzie acută	5-20%	10-20%	10-20%
Liza fibrinogenului	Da	Nu	Da
Reacţii alergice	Da	Nu	Da
Hipotensiune	5%	Nu	Nu
Hemoragii intracraniene	<0,5%	<0,5%	<0,5%
Repetarea tratamentului	Nu (anticorpi)	Da	Nu (anticorpi)

Streptokinaza rămâne agentul fibrinolitic de bază, în special datorită prețului său scăzut comparativ cu celelalte, în condițiile unei eficacități nu cu mult inferioare. Un alt avantaj al SK este faptul că eliberează produși de degradare ai fibrinogenului, care induc o stare de hipocoagulabilitate prelungită. Reocluziile sunt de aceea ceva mai rare și tratamentul poate să nu fie urmat imediat de heparinoterapie. Dezavantajul major constă în faptul că este antigenică și tratamentul nu poate fi repetat (după minim 1 an).

APSAC are avantajul unic de a putea fi administrată intravenos în câteva minute, ceea ce duce la scurtarea intervalului până la recanalizare și permite instituirea mai simplă a tratamentului în faza prespital. Ca și SK, eliberează produși anticoagulanți și este alergogenă. Prețul pentru o doză este de aproape 15 ori mai mare.

rt-PA are specificitate mai mare pentru trombusul proaspăt, atacă mai puțin fibrinogenul circulant și nu produce anticoagulare succesivă administrării. Heparinoterapia de consolidare pare de aceea obligatorie, dar accidentele hemoragice nu sunt net inferioare altor produse, așa cum se sperase inițial. Eficacitatea de recanalizare la posologie standard este ceva mai mare ca la alte produse, iar studii recente (GUSTO 1) folosind o posologie mai agresivă obțin o recanalizare persistentă la circa 85% din bolnavi.

Medicamentul nu este alergizant și tratamentul poate fi repetat, în schimb costul unei doze este de peste 20 ori mai mare ca al SK.

Numeroase alte fibrinolitice testate clinic până în prezent (urokinază, prourokinază, HMV-tc-urokinază etc.) nu au proprietăți superioare celor trei medicamente tip. Un trombolitic mai nou și promițător pare stafilokinaza.

Indicații și contraindicații. Indicația actuală de fibrinoliză în infarctul acut se pune când: 1. există diagnosticul de IMA cu leziune electrică subepicardică (infarct cu undă Q) : minimum 2 mm amplitudine în minimum 2 derivații; 2) debutul clinic este cu cel mult 6 ore în urmă; 3) nu există contraindicații de tromboliză pe cale generală.

Începerea tratamentului trombolitic este condiționată de afirmarea cu mare probabilitate a diagnosticului de IMA, cu leziune electrică subepicardică. Rațiunea alegerii doar acestui tip de infarct rezultă din faptul că este produs de tromboză coronariană în peste 90% din cazuri, față de 20–25% în cazul infarctului cu leziune subendocardică (non Q). Diagnosticul poate fi afirmat când, în condiții clinice sugestive, supradenivelarea ST apare în minimum 2 derivații adiacente. Deși inițial s-a considerat că infarctele inferioare și/sau posterioare beneficiază mai puțin de tromboliză, în prezent toate infarctele acute cu undă Q au indicație de tromboliză.

Condiția celor 6 ore de la debut este extinsă de unii autori până la 12 ore, opinie care însă nu s-a generalizat. Pe de altă parte, cu cât debutul clinic al durerii este mai recent, cu atât șansa recanalizării este mai mare (la debut sub 2 ore procentul raportat de reperfuzii depășește adesea 80%). Atunci când debutul clinic este incert datorită prezenței unor crize dureroase intense și prelungite, dar intermitente, aprecierea debutului trebuie făcută coroborând anamneza cu aspectul ECG. Dacă există aspect de undă Pardee sau supradenivelare ST evolutivă, acestea constituie argumente de ischemie în evoluție și de instituire a trombolizei, chiar în condiția debutului primei dureri cu 7–12 ore în urmă.

Contraindicațiile tratamentului trombolitic sunt prezentate în tabelul VIII. Situarea unora din condițiile patologice enumerate la contraindicații absolute sau relative poate fi discutată, dar ceea ce contează este judecata clinică individuală.

TABELUL VIII

Contraindicațiile tratamentului trombolitic

A. Contraindicații absolute
1. Orice hemoragie în evoluție
2. Traumatism (în special cranian) sau operație chirurgicală în ultimele 14 zile
3. Resuscitare cardio-pulmonară prelungită, cu probabilitate de fracturi costale
4. Suspiciune de disecție de aortă
5. Ulcer gastroduodenal activ în ultimele 3 luni
6. Neoplasm cunoscut
7. Accident vascular cerebral hemoragic în antecedente
8. HTA la internare peste 200/120 mmHg
9. Retinopatie hemoragică (diabetică sau de altă natură)
10. Diateză hemoragică cunoscută
11. Insuficiență hepatică
12. Sarcină
13. Reacție alergică cunoscută la SK sau derivate

B. Contraindicații relative
1. Traumatism sau operație mai veche de 14 zile
2. Extracție dentară în ultimele 14 zile
3. Antecedente de accident vascular cerebral nehemoragic cu sechele (indiferent de vechime) sau tranzitor (ultimele 6 luni)
4. Antecedente de HTA severă, greu controlabilă
5. Resuscitare cardio-pulmonară de scurtă durată, fără masaj cardiac violent
6. Puncție arterială în locuri necompresibile (în special subclavie) în ultimele 14 zile
7. Tratament, cu antivitaminice K, sau cu heparină i.v., în absența antidotului (protamină)
8. Ulcer gastroduodenal hemoragic în antecedente
9. Insuficiență renală importantă
10. Tratament cu SK sau derivate în ultimul an
11. Vârsta foarte înaintată (peste 75 ani).

De exemplu, o resuscitare cardiopulmonară rapidă și eficace (șoc electric aplicat prompt) nu constituie o contraindicație, pe când o resuscitare laborioasă, cu șanse de leziuni costale, face tromboliza foarte riscantă.

Vârsta înaintată nu constituie formal o contraindicație, dar aplicarea trombolizei trebuie făcută cu precauție peste 75–80 ani.

Anticoagularea intravenoasă prealabilă cu heparină contraindică temporar tromboliza; aceasta poate fi însă efectuată imediat numai după injectarea antidotului heparinei (sulfat de protamină), în doză adecvată.

Mod de administrare. Atât pentru SK, cât și pentru rt-PA există o modalitate de administrare considerată în prezent standard și alternative în curs de experimentare, probabil superioare ca eficacitate.

Pentru administrarea oricărui trombolitic este necesară o cale venoasă stabilă și, de preferat, separată față de a altor tratamente concomitente. O venă antebrahială prinsă cu un minicateter (branulă) este de regulă suficientă.

Perfuzia SK este precedată de administrarea de aspirină (160–350 mg p.o., eventual cu protecție de Dicarbocalm) şi a 100–150 mg hemisuccinat de hidrocortizon (sau echivalentul altui cortizon), pentru a contracara eventualele reacții alergice la SK.

Doza standard de SK este de 1 500 000 UI în 60 min (30 min pentru câțiva autori). Această doză este considerată un optim între eficacitate şi risc hemoragic şi nu este obligatorie monitorizarea coagulării plasmatice.

Administrarea de heparină în continuarea SK pentru prevenția reocluziei acute, deşi ridică unele controverse, este aproape unanim acceptată. Unii autori încep heparinoterapia i.v. la 3 ore după terminarea perfuziei cu SK.

Opinăm pentru consolidarea acțiunii SK prin heparină doze mici, cu începerea perfuziei de heparină la sfârşitul trombolizei cu 500 u/oră (seringă automată) 10 ore, ulterior continuând cu 1 000 u/oră (sau 5 000 u/4 ore) timp de 2–3 zile, până la decizia eventualei indicații ulterioare de anticoagulare pe criterii suplimentare celei de prevenție a reocluziei coronariene. Asocierea de aspirină se continuă cu 160–250 mg/zi, cu sau fără heparină, până când este luată eventuala decizie de a se administra anticoagulante orale (dicumarinice). Asocierea aspirină-antivitamine K pare a produce accidente hemoragice mai grave decât eventualul ei beneficiu.

Anistreptlaza (APSAC, Eminase) se administrează în doză standard (i.v. de 3 mg în 3–5 minute), precedată de aspirină şi cortizon. Administrarea ulterioară a heparinei urmează aceleaşi reguli ca la SK.

Activatorul tisular al plasminogenului se administrează standard i.v. 60 mg în prima oră urmat de 40 mg repartizat în următoarele 2 ore (total 100 mg). Este precedat de aspirină, dar nu de cortizon, iar heparina se începe concomitent în perfuzie de 1 000 u/oră şi se continuă 3–5 zile în doze i.v. standard.

Mulți autori consideră că tratamentul cu rt-PA ar putea fi mai agresiv fără a creşte riscurile hemoragice şi există mai multe protocoale de administrare „accelerată", dintre care cel mai cunoscut este al studiului GUSTO 1. Acesta prevede un bolus inițial de 15 mg, apoi 50 mg în următoarele 30 minute, apoi 35 mg în următoarele 60 minute (deci tot un total de 100 mg, administrate în 1 1/2 ore). Se asociază de la început heparina, cu un bolus inițial de 5 000 u, apoi 1 000 u/oră. Rezultatul a fost de recanalizare în 80% din cazuri la 90 minute şi 85% la 1 săptămână, față de 70–75% în protocol clasic, cu un ritm acceptabil de accidente vasculare cerebrale hemoragice (0,7%).

Evaluarea eficacității trombolizei. Eficiența trombolizei se apreciază prin mijloace clinice, biologice şi ECG şi, în cazuri speciale, prin metode imagistice sau prin coronarografie.

Sindromul clinico-electrocardiografic de reperfuzie trebuie monitorizat pe durata trombolizei şi câteva zeci de minute după, deoarece există uneori efect tardiv favorabil al tromboliticelor. Principalele caracteristici sunt prezentate în tabelul IX.

Odată cu reperfuzia, durerea, principalul semn clinic de ischemie, scade net în intensitate (până la dispariție). Regresia poate fi precedată de o scurtă agravare a durerii, prin mobilizarea radicalilor liberi şi a altor produşi de către fluxul de reperfuzie. De multe ori însă durerea poate persista, fie prin definitivarea necrozei insulare ale unor zone ce nu pot fi salvate, fie prin ischemia reziduală, fie prin inflamație. Sindromul bradicardie-hipotensiune tranzitorie este de asemenea frecvent şi destul de specific.

Sindromul de reperfuzie miocardică

A. Sindrom clinic
   1. regresia rapidă a durerii
   2. majorarea tranzitorie a durerii
   3. sindrom bradicardie – hipotensiune (rar hipotensiune izolată)
   4. disociere electromecanică (rar)

B. Sindrom electrocardiografic
   1. Tahiaritmii
      – ritm idioventricular accelerat
      – extrasistolie ventriculară polifocală frecventă
      – TV susținută sau FV (mai rar)
   2. Bradiaritmii și tulburări de conducere
      – bradicardie sinusală – bloc sino-atrial
      – bloc AV sau blocuri intraventriculare (rar)
   3. Tulburări de repolarizare
      – regresia supradenivelării ST
      – majorarea tranzitorie a supradenivelării ST
      – negativarea undei T (mai rar)
   4. Regresia unor aritmii de natură ischemică
      – dispariția unei FA recente, a bradicardiei sinusale, BAV etc.

C. Sindrom biologic
   1. Creșterea imediată a CK (MB) sau a mioglobinei
   2. Vârf precoce CK (MB) sau Mb.

Regresia totală a supradenivelării ST este rară. O regresie parțială a acesteia (și a subdenivelărilor de ST în oglindă) se întâlnește mult mai frecvent și, atunci când se realizează rapid, este specifică reperfuziei. O supradenivelare ST tranzitorie premergătoare are aceeași semnificație ca intensificarea durerii.

Dintre tulburările de ritm, ritmul idioventricular accelerat este mai frecvent și mai specific; FV este rară. Aritmiile ventriculare sunt rezistente la tratament, dar tranzitorii; tratamentul cu lidocaină sau alt antiaritmic rămâne clasic. TV susținute sau FV se tratează electric, apoi cu un antiaritmic ventricular de prevenție.

Reperfuzia trebuie considerată prezentă când apare o asociere dintre simptomele și semnele descrise, ce apar în timpul sau imediat după administrarea tromboliticului. Nu există un scor clinic standardizat de reperfuzie. Recanalizarea eficace duce rareori la normalizarea ECG. De cele mai multe ori infarctul Q este transformat în infarct non Q, cu o cantitate mică sau moderată de citoliză reziduală și cu evolutivitate mai rapidă spre regresie a leziunii electrice subepicardice. Adeseori apar pierdere de potențial R sau chiar undă Q, dar studiile clinice de validare au demonstrat că acestea sunt mult mai reduse ca în absența recanalizării. Dacă sindromul clinico-biologic și ECG de reperfuzie a fost prezent, este sigur că o cantitate semnificativă de miocard a fost salvată de necroză, chiar dacă sunt totuși prezente semne biologice și ECG de citoliză.

Eficacitatea ultimă a oricărei terapii în infarct se traduce prin *efectul asupra mortalității*. O sinteză a cifrelor actuale arată că folosirea tromboliticelor

poate reduce mortalitatea în spital la jumătate (sub 6% față de 12% la cei netrombolizați, în SUA în 1994). Efectul favorabil asupra prognosticului la distanță este de asemenea înalt semnificativ statistic.

Terapia în caz de eșec a trombolizei. Reocluzia. Eșecul trombolizei se poate manifesta în trei moduri: lipsă de eficacitate inițială, eficacitatea inițială cu reocluzie și eșec prin complicații grave.

Atât în caz de *ineficacitate „per primam"*, cât și în caz de reocluzie rezolvarea radicală se face prin *coronarografie imediată urmată de dezobstrucție prin angioplastie transluminală.* Rareori este necesară rezolvarea chirurgicală de urgență.

În multe cazuri, condițiile tehnice nu permit accesul la angioplastie în timp util. În aceste condiții *se poate încerca o a doua tromboliză* folosind altă familie de trombolitice față de prima încercare (rt-PA după SK sau APSAC și, invers, putându-se lua în discuție și derivații de urokinază și, mai nou, stafilokinaza).

Reocluzia se manifestă adeseori sub forme fruste, ce pot scăpa unei supravegheri neatente. În afara recidivei evidente de infarct, pot reapărea supradenivelări ST sau creșteri enzimatice silențioase și degradare hemodinamică sau aritmică fără durere. O atenție aparte trebuie acordată recidivei ischemice (clinică și/sau electrică) de scurtă durată. Ea denotă o reocluzie tranzitorie și intervalul liber lăsat de acest prim episod poate fi folosit pentru pregătirea celei de a doua intervenții. Media reocluziilor acute este relativ mare (circa 10–20%).

Când nu sunt condiții tehnice pentru a doua tromboliză sau pentru revascularizare mecanică, trebuie continuată pentru câteva zile heparinoterapia în perfuzie continuă (1 000 u/oră și chiar 1 200 u/oră dacă riscul hemoragic nu e important), în asociere cu aspirină. Trebuie folosiți de asemenea nitrați i.v. și beta blocante iar, după caz, ținând seama de controversele actuale, magneziu i.v. sau blocante de calciu.

Complicațiile trombolizei sunt numeroase și, uneori, grave, constituind prețul plătit pentru proporția importantă de recanalizări.

Complicațiile hemoragice sunt cele mai frecvente, și pot fi evitate prin respectarea contraindicațiilor și folosirea unor doze de trombolitice mai mici în caz de risc relativ (în special pentru rt-PA). Asocierea heparinei la familia streptokinazelor crește semnificativ riscul hemoragic, nu și la asocierea cu rt-PA. Asocierea aspirinei aduce beneficii net mai mari ca riscul. În medie, la tratamentul trombolitic standard hemoragiile apar la 1–2% din cazuri, cu 0,4% hemoragii fatale. Hemoragiile cerebrale apar în 0,3–1% din cazuri.

Alte complicații ale trombolizei includ *complicațiile imunologice*, fie anafilactice acute, fie tardive (5–20 zile) sub formă de vasculite sau chiar glomerulonefrite cu insuficiență renală. În această categorie este inclusă și trombocitopenia la heparină, ce apare de regulă după 5–7 zile de tratament. Pot apărea și *complicații tromboembolice*, în special prin mobilizarea unor trombi intracavitari preexistenți (intraatriali în caz de FA cronică). *Sindromul malign de reperfuzie* (FV, sincopă, disociere electromecanică) constituie o complicație rară.

Tromboliza pe cale generală constituie calea majoră de reperfuzie în IMA, și, în prezent, toate studiile terapeutice se adresează separat populației trombolizate și celei netrombolizate. Într-o țară cu sistem medical dezvoltat se pot tromboliza (prespital sau în spital) 30–40% din bolnavii cu IMA și mortalitatea

acută se reduce de la 12% la 6%. Rezultă un câştig de 6 vieţi la 100 bolnavi cu IMA. La acestea se adaugă efectul prognostic favorabil cert la distanţă.

ALTE TRATAMENTE ÎN INFARCTUL NECOMPLICAT

În afara tratamentelor prezentate, în IMA necomplicat au mai fost încercate şi alte tratamente, dintre care unele au fost abandonate, dar altele sunt încă în curs de evaluare sau folosite în condiţii particulare.

Sulfatul de magneziu, în administrare i.v. în primele ore de la debut, a demonstrat în câteva studii reducerea mortalităţii acute. Un studiu mult mai amplu (ISIS 4, 58 000 bolnavi), nu a găsit nici un avantaj la administrarea de magneziu. Se presupune că avantajul magneziului ar apărea în special în cazul bolnavilor cu eşec al trombolizei.

Blocantele de calciu nu trebuie administrate de rutină în faza acută a infarctului, dacă nu au indicaţii speciale. Pentru nifedipină s-a demonstrat chiar o creştere a mortalităţii acute în caz de administrare nediferenţiată, la toţi bolnavii fără contraindicaţii. Nifedipina şi verapamilul pot fi însă administrate la bolnavii cu HTA, iar verapamilul în caz de aritmii supraventriculare, dar în rest trebuie evitate. Excepţie face *diltiazemul,* la care s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic a mortalităţii acute în cazul infarctelor fără undă Q.

În prezent se consideră că este oportun a se administra diltiazem fără restricţii la bolnavii cu infarct non Q, dacă nu există contraindicaţii (insuficienţă cardiacă, hipotensiune, blocuri AV). Dozele de diltiazem sunt uzuale (180–240 mg/zi), urmărindu-se efectele adverse pe TA şi ritmul cardiac.

Alte medicamente, în special protectoare contra radicalilor liberi şi altor metaboliţi nocivi din zona ischemiată sunt în curs de evaluare.

Tratamentul anticoagulant şi antiagregant plachetar. Tratamentul anticoagulant se aplică în IMA în patru circumstanţe:

– adjuvant al tratamentului de dezobstrucţie (tromboliză sau PTCA);

– tratament al ischemiei coronariene evolutive;

– tratament preventiv şi curativ al trombozelor intracavitare şi trombolismului sistemic;

– tratament preventiv şi curativ al trombozei venoase şi tromboembolismului pulmonar.

Utilizarea anticoagulării pentru consolidarea trombolizei a fost prezentată. Este obligatorie după rt-PA şi discutată după SK sau APSAC, iar tendinţa actuală este de a folosi heparină i.v. 3–7 zile după dezobstrucţie, concomitent cu aspirină; ulterior, în lipsa complicaţiilor poate rămâne numai aspirina. O atitudine asemănătoare se aplică şi în cazul consolidării rezultatului PTCA. Dozele de heparină trebuie să asigure o anticoagulare eficace (TTPA 2,0–2,5 u faţă de martor), iar cele de aspirină sunt convenţionale (160–325 mg/zi).

Ischemia activă postinfarct se manifestă prin angină precoce postinfarct sau diverse forme de ischemie silenţioasă. În cadrul tratamentului medicamentos complet se aplică şi anticoagularea i.v. şi apoi p.o., iar după caz, în diverse combinaţii aspirină, nitraţi, beta blocante şi/sau blocante de calciu. Durata tratamentului anticoagulant în aceste situaţii este de 14–21 zile.

Adeseori ischemia coronariană precoce postinfarct se tratează mai agresiv, prin PTCA sau by-pass.

Tromboza intracavitară specifică IMA este tromboza intraventriculară; tromboza intraatrială urmând unui infarct atrial este rară, iar FA în infarct este de regulă acută și nu produce tromboembolism. Trombii în cavitățile drepte sunt excepționali.

Deoarece trombii intraventriculari apar de regulă în infarctele anterioare (în special întinse și cu anevrism ventricular) a devenit o regulă aplicarea anticoagulării în cazul infarctelor cu această localizare. După anticoagularea intravenoasă inițială de circa 3 zile, se efectuează ecografie de control. În caz de trombus prezent, anticoagularea i.v. se prelungește 5–7 zile, fiind urmată de anticoagularea p.o. cu dicumarinice (timp Quick de 1,5–1,7 ori martorul) timp de 2–3 luni, în funcție de evoluția ecografică a trombusului. În caz de infarct anterior și absența ecografică a trombusului, unii autori opresc anticoagularea și continuă cu aspirina, alții mențin anticoagularea p.o. de consolidare încă circa 3 săptămâni.

Prevenția trombozei venoase profunde și a tromboembolismului pulmonar în infarct se face de fiecare dată când există stază venoasă sistemică, și/sau factori de risc pentru tromboză venoasă profundă. Aceste situații includ: IMA întinse cu insuficiență cardiacă, indiferent de localizare; IMA cu șoc cardiogen; IMA inferioare cu prindere de VD și stază venoasă importantă; IMA cu FA sau la persoane cu risc general sau local de tromboză a membrelor inferioare. Unii autori aplică heparină s.c., alții anticoagulare orală până după mobilizare. În caz de tromboembolism pulmonar declarat, anticoagularea este susținută și se continuă ulterior, câteva săptămâni, în funcție de evoluție.

Rezumând, tratamentul anticoagulant se aplică majorității bolnavilor cu IMA trombolizată sau nu, din rațiuni diferite și pe durate variabile. Nu ar beneficia de anticoagulare doar acele infarcte mici, izolate și ajunse la spital prea târziu pentru recanalizare.

În prezent este în curs de evaluare folosirea în locul heparinei a unor medicamente cu acțiune antitrombinică directă, ca hirudina, a cărei eficacitate pare foarte promițătoare.

Tratamentul cu aspirină se aplică de rutină în infarct și postinfarct atunci când nu sunt contraindicații. Aspirina poate fi administrată împreună cu heparina, deoarece sângerările nu sunt mai numeroase, iar efectele favorabile în diverse circumstanțe par aditive. În schimb, asocierea aspirină–anticoagulante orale nu este în prezent susținută, considerându-se că riscul hemoragic depășește beneficiul. Doze de 100–350 mg/zi de aspirină par suficiente pentru majoritatea autorilor.

Beta blocantele. Administrarea beta blocantelor în timpul și după IMA a fost una din primele intervenții terapeutice demonstrate a avea un efect favorabil indiscutabil în evoluția imediată și la distanță.

Există două condiții diferite în care sunt utilizate beta blocantele în infarct:

– *utilizarea precoce,* în primele ore, sub formă intravenoasă, continuată imediat cu tratament oral, cu efect imediat și pe termen lung;

– *utilizarea ceva mai tardivă,* după primele 1–2 zile de la debut, după ce s-a realizat stabilizarea hemodinamică și când folosirea beta blocantelor se face în scopul prevenției secundare.

Rezultatele administrării în faza acută sunt diferite în funcție de momentul administrării și, în mai mică măsură, de beta blocantul ales și de celelalte

proceduri terapeutice asociate. Dacă administrarea începe în primele 6 ore, se poate reduce mortalitatea acută şi mărimea necrozei (studiul ISIS 1). Dacă beta blocantele sunt asociate unei trombolize eficace, efectul pe mortalitate este mai puţin evident, dar se reduc ischemia recurentă şi reinfarctarea (studiul TIMI II).

Recomandările actuale se referă la folosirea unui beta blocant i.v. în primele 6–8 ore de la debutul infarctelor fără insuficienţă de pompă sau tulburări de conducere AV, indicaţia de elecţie fiind la bolnavii aflaţi în status hiperdinamic prin hipercatecolaminemie, deci tahicardici şi eventual hipertensivi. Monitorizarea hemodinamică este folositoare, dar nu obligatorie.

Beneficiul cel mai mare la administrarea beta blocantelor ar fi de aşteptat la bolnavii cu infarcte potenţial întinse, de obicei anterolaterale. Aceşti bolnavi însă, pot dezvolta sub tabloul unui debut de infarct cu tahicardie excesivă şi normotensiune, fie şoc cardiogen, fie congestie pulmonară fără hipotensiune; în astfel de condiţii un beta blocant i.v. ar complica situaţia. De aceea mulţi practicieni preferă, în absenţa unei monitorizări hemodinamice, să aştepte câteva ore până la stabilizarea funcţiei de pompă (deşi astfel se pierd avantajele unei administrări precoce, rămânând doar cele ale administrării de durată, în prevenţia secundară). Sondajele recente (1994) confirmă discordanţe de opinie privind utilizarea beta blocantelor în primele ore de la debutul infarctului: în SUA se folosesc la mai mult de 1/3 din cazuri, în Europa doar la unul din zece sau chiar 1 din 20 de bolnavi.

În cazul unei *atitudini favorabile administrării i.v. a unui beta blocant*, acesta ar trebui administrat în primele 12 ore de la debutul infarctului. Se foloseşte cel mai des metoprolol i.v., 15 mg împărţit în trei prize, dar s-au mai utilizat şi atenolol, timolol sau propranolol. Mai recent se recomandă esmololul, un beta blocant cu timp de înjumătăţire sub 10 min, ale cărui efecte nefavorabile pot fi mai uşor controlate.

Administrarea i.v. a unui beta blocant nu se face sau se întrerupe, dacă există sau apar: raluri pulmonare de stază; bronhospasm; hipotensiune sub 100 mmHg; bradicardie sinusală sub 50–55 bătăi/minut; bloc AV gradul III, II sau PR peste 0,24 secunde.

În aproximativ 6 ore de la administrarea i.v. se începe tratamentul cu beta blocante oral, ale cărui avantaje, pe termen lung, sunt discutate cu ocazia prevenţiei secundare a infarctului.

Inhibitorii enzimei de conversie. Utilizarea sistematică a IEC în faza acută a infarctului se bazează pe considerente fiziopatologice şi clinice: IEC favorizează o remodelare ventriculară limitată, reducând formarea anevrismelor ventriculare sau întinderea lor; contribuie la controlul şi tratamentul disfuncţiei ventriculare; reduc semnificativ mortalitatea, atât pe termen mediu, cât şi pe termen lung (în medie cu peste 20%).

Efectul favorabil al IEC se datorează acţiunii hemodinamice favorabile şi acţiunii de provocare a unei cicatrizări mai rapide şi mai solide. Acest ultim aspect este o proprietate de clasă farmacologică.

În prezent există câteva aspecte practice încă nelămurite. Unul priveşte *momentul începerii administrării* medicamentului: în prima zi de la debut pentru unii autori, posibil şi după 2–3 zile, în concepţia altora. Alt aspect priveşte *categoriile de bolnavi* la care beneficiul redus nu ar justifica administrarea.

Atitudinea acceptată în prezent de majoritatea autorilor indică administrarea unui IEC în următoarele cazuri: a) bolnavii cu infarct miocardic anterior; b) bolnavii cu insuficiență cardiacă manifestă; c) bolnavii cu fracție de ejecție a VS sub 40%, indiferent de localizarea infarctului; d) bolnavii cu recidivă de infarct.

Administrarea IEC trebuie începută precoce, de regulă la 2–3 zile de la debut, după stabilizarea hemodinamică. Se pot alege mai multe medicamente, studii cu efect favorabil fiind publicate pentru captopril, enalapril, trandolapril și altele. Dozele de început sunt mici (enalapril 2,5 mg/zi, captopril 6,25 mg de 2 ori pe zi), dar se cresc în raport cu toleranța hemodinamică. Nu se administrează la bolnavi cu TA sistolică sub 100 mm Hg sau insuficiență renală. Administrarea trebuie continuată cel puțin un an, iar la cei cu insuficiență cardiacă manifestă în mod permanent.

CARDIOLOGIA INTERVENȚIONALĂ ȘI BY-PASS-UL AORTOCORONARIAN ÎN IMA

Într-o proporție variabilă de cazuri (15–40%) tromboliza nu reușește dezobstrucția coronariană. Ca alternativă la reperfuzia farmacologică se pot folosi atât proceduri de cardiologie intervențională (angioplastie coronariană transluminală percutantă – PTCA), cât și pontajul chirurgical aorto-coronarian (by-pass).

Obiectivele **angioplastiei coronariene primare** în IMA sunt de a produce recanalizarea arterei trombozate într-o proporție aproape de 100%, eliminând și stenoza ateromatoasă inițială, pe care s-a grefat trombul ocluziv.

Din punct de vedere tehnic nu sunt probleme deosebite față de PTCA din boala coronariană cronică. Trombusul proaspăt este ușor de străbătut de un ghid metalic ce precede balonașul, iar placa de aterom pe care s-a constituit trombusul este mai friabilă, mai moale și mai ușor de dilatat decât placa fibroasă din angina cronică severă.

În schimb, în cazul PTCA primare apar alte două probleme: accesibilitatea redusă în timp util a unui mare număr de bolnavi cu IMA la o echipă pregătită pentru intervenție; existența unei stări hipercoagulante în faza acută a infarctului, cu potențial de reocluzie foarte frecventă. De aceea PTCA nu se aplică de rutină drept primă procedură în infarct și nici ca o completare imediată a unei trombolize reușite, în vederea eliminării stenozei reziduale. Studii riguroase au arătat că, în caz de tromboliză reușită și fără ischemie reziduală manifestă, eventuala dilatare trebuie amânată cel puțin o săptămână, când modificările umorale sunt în regresie și riscurile de reocluzie scad.

În prezent PTCA primară se aplică în IMA în următoarele circumstanțe: a) în caz de lipsă de recanalizare în urma trombolizei; b) în caz de reocluzie precoce sau mai tardivă după tromboliză; c) în mod excepțional, PTCA de primă intenție în centrele cu condiții tehnice adecvate (echipă cu experiență, disponibilă non-stop), atunci când infarctul este foarte întins, eventual cu deteriorare hemodinamică severă (de ex. IMA cu șoc cardiogen) și nu este timp a se aștepta efectul trombolizei, cu eventualul ei șoc. Acestor indicații, unele

echipe adaugă pe cea a dezobstrucției între 12–72 ore de la debut, în ideea efectului realizării unei artere patente în zona infarctată.

PTCA primară în IMA reprezintă în multe centre cardiologice o modalitate mai eficientă de tratament a infarctului decât tromboliza pe cale generală.

Rezultatele aplicării PTCA în infarct sunt de 80–95% recanalizare, 10–15% reocluzie acută și efect favorabil pe mortalitatea acută în spital (1% în caz de boală monotronculară și puțin peste 10% în caz de boală multivasculară cu deteriorare hemodinamică). Ischemia reziduală este mai mică decât în cazul trombolizei.

By-pass-ul coronarian de urgență se aplică de excepție în IMA în următoarele condiții:

– când survine o ocluzie acută în timpul PTCA sau coronarografiei;

– când IMA apare în spital la un bolnav cu anatomie coronariană cunoscută prin coronarografie prealabilă și care era în așteptatrea operației;

– când după tromboliză rămâne o stenoză reziduală severă ce produce ischemie activă și severă și stenoza nu se poate dilata prin angioplastie din motive anatomice.

Progresele tehnice privind prezervarea miocardică perioperatorie (cardioplegie, hipotermie) permit o mortalitate operatorie scăzută, chiar atunci când operația se efectuează în faza acută a infarctului (unele statistici dau 2% deces în spital și 75% supraviețuire la 10 ani).

TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE RITM ȘI DE CONDUCERE

Aritmiile și tulburările de conducere constituie complicațiile IMA care pot fi cel mai eficient tratate, controlul FV primare constituind modalitatea cea mai eficace de reducere a mortalității acute în infarct.

Ca o regulă generală, tratamentul preventiv sau curativ al aritmiilor trebuie precedat de optimizarea tratamentului insuficienței de pompă, corectarea ischemiei miocardice evolutive, tratamentul pericarditei, al tromboembolismului sistemic (intracavitar) și pulmonar, corectarea acidozei indusă de diabetul care se decompensează adeseori, sau a altor eventuale dezechilibre ionice sau acidobazice. De câte ori este posibil, hipercatecolaminemia, generatoare atât de aritmii ventriculare cât și supraventriculare, trebuie contracarată prin beta blocare și/sau tranchilizante.

Aritmiile ventriculare. Tratamentul acestora trebuie să aibă în vedere scopul principal, al prevenției și contracarării FV.

Extrasistolele ventriculare nu constituie un marker sigur al riscului de FV. Extrasistolele complexe (cu fenomen R/Tl în salve polifocale) sunt ceva mai frecvent urmate de TV sau FV, dar cel mai des nu sunt urmate de o tahiaritmie ventriculară, care, în schimb, poate să survină fără a fi precedată de extrasistole.

Ca urmare, a existat mult timp obiceiul de a se administra de rutină un antiaritmic ventricular – în practică lidocaina – la toți bolnavii cu extrasistole sau chiar la toți bolnavii cu IMA. În ultimii 4–5 ani s-a demonstrat că această

practică este nefolositoare sau chiar dăunătoare. O metanaliză solid argumentată asupra a 14 trialuri randomizate incluzând peste 9 000 de bolnavi a arătat că lidocaina administrată profilactic la toți bolnavii cu IMA reduce extrasistolele și FV nonfatală, dar bolnavii tratați au avut mai des FV fatală și mortalitatea globală a fost semnificativ mai mare. De aceea în prezent nu se recomandă administrarea de rutină a xilinei i.v. și, cu atât mai mult, i.m. la toți bolnavii în primele ore ale infarctului. Administrarea trebuie aplicată diferențiat, când există indicații.

În practică tratamentul antiaritmic ventricular medicamentos se instituie în faza acută a infarctului:

– când există extrasistole ventriculare monofocale frecvente (peste 2–3/min) sau extrasistole de clasă Lown 3–5;

– când a existat un episod de TV sau FV resuscitată.

Se începe cu lidocaină (xilină) – 1 mg/kc bolus, urmat imediat de o perfuzie continuă de 2–4 mg/min. În caz de ineficacitate (persistentă ESV sau recidivă de tahiaritmie) se poate trece la tosilatul de bretiliu, 5 mg/kc i.v. urmat de perfuzie continuă cu 1–2 mg/min sau la amiodarone 150–300 mg lent i.v., urmat de o perfuzie cu alte 300–600 mg în următoarele 12 ore. În caz de FV resuscitată, noi preferăm prevenția secundară cu amiodaron.

În principiu, pentru tratamentul extrasistolei din IMA se pot folosi și alte antiaritmice: propafenona, mexiletinul, beta blocantele. Alegerea medicamentului, dozele folosite, durata terapiei se stabilesc în mod individual, în funcție de eficacitatea obținută, de starea hemodinamică și de întinderea infarctului.

Tratamentul curativ al FV primare se face cu șoc electric nesincronizat 200–400 J, însoțit de manevrele necesare de resuscitare cardiorespiratorie. Ulterior, odată cu instituirea profilaxiei secundare cu unul din medicamentele amintite, se reevaluează eventuala prezență a altor factori declanșați decât ischemia, care trebuie obligator corelate (hipoxia, acidoza, diabetul decompensat, medicamentele aritmogene etc.).

De regulă, odată resuscitată, FV din primele ore ale infarctului nu recidivează sub tratament profilactic și prognosticul este favorabil. Tratamentul profilactic farmacologic se poate întinde pe o perioadă de timp de 1–3 săptămâni.

FV survenită tardiv (începând cu a 3-a zi de la debut) are mult mai des tendința la recidivă și necesită profilaxie, de preferat cu amiodaron, timp mai îndelungat (câteva luni).

Urmărirea eficacității tratamentului preventiv se face prin monitorizarea ECG continuă, preferabil prin telemetrie sau prin monitorizare Holter.

Tahicardia ventriculară se supune aceluiași regim terapeutic ca extrasistolele ventriculare complexe. TV nesusținută are semnificația unui marker important de moarte subită, în timp ce TV susținută poate avea ea însăși consecințe hemodinamice severe.

Tratamentul curativ al TV susținute poate să nu fie făcut electric, ci medicamentos (bolus de lidocaină, tosilat de bretiliu, amiodaron, propafenonă, flecainidă etc.).

Aritmiile de reperfuzie și în special ritmul idioventricular accelerat pot să nu fie tratate, ci doar monitorizate atent, deoarece dispar de regulă după câteva minute. Majoritatea autorilor preferă însă administrarea lidocainei i.v. și apoi

în perfuzie, continuată în funcție de tabloul aritmic. Dacă aritmiile ventriculare de perfuzie apar pe fond bradicardic, se impune administrarea concomitentă de atropină i.v. (0,5–1 mg, repetabil peste câteva ore, dacă este cazul).

Aritmiile supraventriculare. Tratamentul lor trebuie să fie precedat de evaluarea şi eventuala corectare a uneia din cele 4–5 cauze principale de producere a lor în infarct: distensia atrială prin insuficiență cardiacă sau insuficiență mitrală; pericardita; tromboembolismul pulmonar; hipercatecolaminemia excesivă şi, abia în final, ischemia atrială, cu sau fără infarct atrial.

Extrasistolele atriale nu constituie un pericol în sine şi, fie nu sunt tratate, fie sunt tratate în principal prin eliminarea factorilor etiologici semnalați anterior. Dacă extrasistolia atrială este frecventă sau persistentă, se pot administra chinidină, propafenonă, chiar amiodaron. Dacă extrasistolele survin după o tahiaritmie supraventriculară, este prudent să se efectueze un tratament de prevenție secundară, cu unul din medicamentele semnalate, pe o perioadă de 1–3 săptămâni. Extrasistolele atriale în infarctele acute întinse anunță adesea instalarea unei FA pe fond de disfuncție ventriculară. Unii practicieni folosesc digoxina în aceste împrejurări.

Tahicardia paroxistică supraventriculară trebuie tratată de urgență, căci ea reduce DC şi perfuzia coronariană, ceea ce poate conduce rapid în faza acută a infarctului la şoc, edem pulmonar acut sau chiar la FV indusă de ischemie. Se poate administra verapamil 10 mg i.v., (în absența hipotensiunii) sau propafenonă 70 mg i.v., sau amiodaron 150 mg iv, sau flecainidă 100 mg i.v. Se poate începe direct cu conversia electrică (şoc sincronizat 200–300 J) mai ales în condiții hemodinamice instabile. Prevenția secundară se poate face cu verapamil, propafenonă sau chiar chinidină (improprie pentru tratament acut).

Flutter-ul atrial şi fibrilația atrială trebuie tratate prompt ca şi celelalte tahiaritmii atriale, din aceleaşi rațiuni, ale reducerii DC. Pentru mulți autori prima opțiune este administrarea de digoxin 0,25–0,5 mg i.v. pentru rărirea ritmului (cu eventuala asociere de doze mici de beta blocant), considerând că, în câteva ore, conversia la ritm sinusal se va produce spontan. Dacă însă există deteriorare hemodinamică, este preferabilă conversia electrică la RS, folosindu-se inițial energii electrice moderate 150–200 J. În situații mai puțin urgente, se pot folosi amiodarona sau propafenona, ambele în administrare i.v. Profilaxia recidivei FA se va face după caz, cu chinidină, verapamil, sotalol, amiodaron.

Tulburările de conducere. Blocurile AV de grad I şi grad II Wenckebach sunt ținute în urmărire şi prezența lor contraindică folosirea digitalei sau antiaritmicelor. Dacă se însoțesc de bradicardie, se poate administra atropină 0,5 mg i.v., apoi 1–1,5 mg în 24 ore/perfuzie i.v.

Blocurile AV de grad II Mobitz II şi de grad III cu complexe înguste se tratează de regulă cu atropină şi hidrocortizon. Ele apar cel mai des în infarctele inferioare şi sunt reversibile. Rareori, în caz de persistență a unui ritm prea rar, se poate încerca isoprenalină i.v. sau inserarea unui stimulator endocavitar temporar.

Blocurile AV de grad II sau III cu complexe largi apar de regulă în infarctele anterioare întinse şi au de la început prognostic grav. Se poate încerca inițial isoprenalină i.v. (începând cu 1 microgram/minut progresiv până la 10–15, în funcție de răspuns – accelerarea şi stabilizarea ritmului ventricular).

De regulă însă, este recomandabil să se insereze de la început un stimulator endocavitar temporar; chiar şi în aceste condiţii prognosticul rămâne grav prin mărimea necrozei.

Blocurile acute de ramură nu se tratează în mod direct, dar ele sunt de obicei martorii unei necroze întinse, cu şanse de progresie spre întreruperea completă a conducerii AV.

Bazaţi pe consecinţele hemodinamice şi pe evolutivitatea cea mai obişnuită *a unor tulburări de conducere incomplete, unii autori* (Braunwald) propun indicaţii destul de largi de inserare a unui stimulator endocavitar temporar în IMA (tabelul X).

TABELUL X

Indicaţii de stimulare endocardică temporară în IMA*

Indicaţii majore:
- bloc AV grad III;
- bloc AV grad II Mobitz II;
- *asistolă;*
- bloc bifascicular nou, acut instalat.

Indicaţii importante:
- bloc AV grad II Wenckebach însoţit de bradicardie şi hipotensiune;
- bloc major de ramură stâng instalat acut;
- bradicardie sinusală cu hipotensiune sau insuficienţă cardiacă persistentă după atropină;
- disfuncţie de nod sinusal persistentă;
- ritm idioventricular accelerat cu hipotensiune şi AV 40–45/min
- tahicardie ventriculară recurentă sub tratament (în special torsada vârfurilor), pentru stimulare endocavitară suprarapidă terapeutică *(overdrive).*

* Stimulatorul temporar trebuie înlocuit cu unul definitiv dacă nu este reversibilă condiţia pentru care a fost inserat.

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI DE POMPĂ

Tratamentul insuficienţei de pompă din IMA poate fi: 1) etiopatogenic (reperfuzie miocardică); 2) de eliminare a unor factori precipitanţi reversibili; 3) suportiv hemodinamic.

1. Cel mai important mod de a trata insuficienţa de pompă din faza acută a infarctului este de a încerca o reperfuzie eficace şi, adiacent acesteia, de a încerca salvgardarea miocardului siderat pe cale de necrozare până în momentul în care reluarea fluxului permite restaurarea funcţiei mecanice (tromboliză pe cale generală, PTCA primară etc.).

2. O a doua modalitate de tratament eficace al insuficienţei de pompă este de a identifica şi contracara eventualele cauze reversibile de insuficienţă cardiacă. În această categorie intră: tulburările de ritm şi de conducere; trombozele intraventriculare; hipoxemia, acidoza, factori atrogeni; complicaţiile mecanice (rupturi de cordaje, de sept etc.). Evaluarea rapidă diagnostică (folosind larg şi ecocardiografia) pentru depistarea unei astfel de cauze potenţial reversibile este obligatorie înainte de începerea tratamentului insuficienţei de pompă.

3. În lipsa posibilității recanalizării eficiente și în lipsa unor complicații reversibile, terapia insuficienței de pompă se adresează mecanismelor ei fiziopatologice. În acest sens clasificarea hemodinamică este deosebit de utilă, fiecărei clase revenindu-i un grup de măsuri terapeutice relativ specifice.

Clasa I hemodinamică nu are disfuncție de pompă. Grupul hiperdinamic (la care hipercatecolaminemia este excesivă și contribuie în mod semnificativ la extensia necrozei) beneficiază de elecție de tratament betablocant, preferabil inițial intravenos (esmolol, metoprolol, propranolol).

Clasa II hemodinamică are drept caracteristică prezența congestiei pulmonare fără prăbușirea DC și include atât clasa II Killip (insuficiență ventriculară stângă acută) cât și clasa III Killip (edem pulmonar acut).

Principial terapeutica constă în administrarea de diuretice, a unui vasodilatator, urmate eventual de un medicament inotrop pozitiv și, dacă este cazul, de morfină.

Furosemidul i.v. este diureticul de elecție cu care trebuie început tratamentul congestiei pulmonare în IMA. Dacă este o formă ușoară sunt suficiente 20–40 mg, repetabile peste 4–6 ore. În EPA trebuie început cu 80–120 mg i.v. repetabile, peste 15–20 minute, în funcție de evoluție. Efectul favorabil apare în 10–15 minute, înainte de producerea diurezei și este datorat probabil unei acțiuni vasodilatatoare directe (arteriolare și/sau venoase). Diureza abundentă ulterioară consolidează efectul. Pentru perioada acută nu este necesară suplimentarea de potasiu sau magneziu, care trebuie însă luată în considerare după primele 12–24 ore, dacă tratamentul diuretic se intensifică.

Nitroglicerina în perfuzie i.v. este vasodilatatorul de elecție în congestia pulmonară din infarct. Ea produce arterio- și venodilatație și, în același timp, prin dilatarea coronarelor de conductanță, evită sindromul de furt coronarian posibil în cazul nitroprusiatului de sodiu. Se începe cu o perfuzie de 10 mcg/min, care se crește cu 10 mcg la fiecare 5–10 minute până când se obține un efect clinic favorabil (pe dispnee, congestia pulmonară) sau până ce TA maximă scade cu circa 15 mmHg sau atinge pragul de 90 mmHg. Doza uzuală la care apar aceste efecte este de 30–40 mcg/min.

Nitroprusiatul de sodiu constituie o alternativă la nitroglicerină, cu o acțiune arteriodilatatoare mai intensă. Se începe cu 0,5 mcg/kgc/min, crescându-se progresiv până la 10–20 sau chiar 50 mcg/kgc/min. Supravegherea hemodinamică și clinică trebuie să fie foarte strictă, deoarece dozele în exces pot produce rapid colaps sau sindrom de furt coronarian prin dilatarea coronarelor intramurale.

Pentru ambele vasodilatatoare monitorizarea hemodinamică este foarte utilă, dar nu obligatorie. Când aceasta este posibilă, trebuie avut în vedere ca presiunea capilară blocată să nu scadă sub 15–18 mmHg, care constituie presiunea de umplere a VS optimă pentru infarct, unde complianța este mult scăzută prin ischemie.

Tratamentul vasodilatator se face în toate cazurile aflate în clasa II hemodinamică, dar de elecție când există hipertensiune, insuficiență mitrală sau defect septal atrial.

Tratamentul inotrop pozitiv trebuie luat în considerație abia în al treilea rând, dacă diureticele și vasodilatatoarele nu au dat rezultate, deorece se con-

sideră că nivelul cotecolaminic ridicat din infarct constituie un stimul inotrop suficient de puternic pentru a mai putea fi amplificat printr-un alt medicament inotrop pozitiv.

Din acest motiv digitala i.v. nu constituie un tratament de elecție în infarct. Ea continuă să fie administrată numai dacă insuficiența de pompă este însoțită de fibrilație sau flutter atrial cu răspuns ventricular rapid. În acest caz acțiunea principală țintită nu este cea inotrop pozitivă, ci aceea dromotrop negativă, de blocare a joncțiunii. În schimb, digitala devine tonicardiacul de elecție în insuficiența-cardiacă congestivă din faza subacută și sechelară a infarctului. Unii autori mai folosesc totuși digitala în formele ușoare de congestie pulmonară din infarct.

Dobutamina sau dopamina constituie medicația inotropă de preferat în faza acută, în condiții de ritm sinusal.

Dobutamina are avantajul unei acțiuni inotrope intense care crește relativ paralel cu doza, în condițiile în care nu produce la doze mari creșterea postsarcinii (TA) și este mai puțin tahicardizantă și aritmogenă ca dopamina. Se începe cu 2–3 mcg/kgc/minut și se poate crește până la 20–30 mcg/kgc/minut. Factorii limitanți sunt dați de tahicardizarea în exces (limita tolerabilă ar fi 110 bătăi/minut), de inducerea aritmiilor sau a ischemiei active (modificări de ST). Studiile experimentale în clinică au dovedit că medicația inotrop pozitivă (inclusiv dobutamina și dopamina) nu crește, în infarct, zona de necroză sau ischemie dacă este administrată în doze corecte în condiții de insuficiență de pompă; beneficiul hemodinamic obținut ameliorează perfuzia coronariană într-o măsură mai importantă decât efectul nefavorabil dat de o eventuală creștere a consumului miocardic de oxigen.

Dopamina are avantajul că este mai ieftină și promovează diureza în mod direct la doze sub 5 mcg/kgc/minut. La doze de peste 7 mgc/kcg/minut începe să aibă o acțiune vasoconstrictoare sistemică importantă, ceea ce este nefolositor în clasa II hemodinamică, unde TA este păstrată și creșterea postsarcinii sporește în mod inutil consumul de oxigen. Acțiunea vasoconstrictoare este în schimb foarte utilă pentru clasele hemodinamice III și IV.

Folosirea isoprenalinei, noradrenalinei sau altor catecolamine drept tonicardice în infarct nu este indicată, căci acțiunile lor proaritmogene sau vasoconstrictoare pot produce mai multe dezavantaje decât beneficii.

Amrinona, ca prototip de inodilatator necatecolaminic a fost folosită cu succes în infarct, dar experiența clinică actuală este foarte limitată.

Morfina sau petidina pot fi folosite fără restricții speciale în tratamentul EPA din IMA, dacă sunt respectate contraindicațiile specifice; morfina este rezervată cazurilor de EPA care nu răspund la celelalte metode de tratament și, în special dacă aceasta coexistă cu durere coronariană.

Clasa III hemodinamică sau clasa cu hipoperfuzie sistemică fără congestie pulmonară se tratează de elecție prin supraîncărcare de volum și dopamină, indiferent de mecanismul ei patogenic. Cauzele ce duc la această clasă hemodinamică pot fi grupate în cele ce produc vasoplegie (în special venoplegie) sistemică, cele ce dau hipovolemie absolută și ca un mecanism aparte, infarctul masiv de VD.

Pentru primele două categorii de mecanisme încărcarea de volum şi perfuzia cu dopamină au un efect favorabil evident. Se administrează 1–2 l de ser fiziologic în 30–60 min. eventual asociat cu dextran (500 sau 1 000 ml), precum şi dopamină în doze de 7–10 mcg/kgc/min. Este obligatorie oprirea administrării nitraţilor, furosemidului sau morfinicelor care au contribuit eventual la vasoplegie.

Infarctul predominant de VD, prin tromboza proximală a coronarei drepte se însoţeşte de obicei de un infarct limitat al VS, fără disfuncţia cordului stâng. În schimb, insuficienţa cardiacă dreaptă este importantă şi prin lipsa de umplere de VS, afectează direct circulaţia coronară. De aceea sporirea debitului VD trebuie forţată chiar cu preţul accentuării stazei venoase. Bolnavul trebuie tratat cu încărcare de volum, de 1–3 l de ser fiziologic, cu eventuală asociere de dextran (0,5–1 l) şi perfuzie de dopamină 7–10 mcg/min.

Dacă nu se constată nici un răspuns terapeutic favorabil în 30–60 minute, situaţia trebuie reevaluată, eventual prin monitorizare hemodinamică, pentru a surprinde o eventuală apariţie a disfuncţiei ventriculare stângi şi congestiei pulmonare.

Importanţa acestui mod de abordare a tratamentului în infarctul predominant de VD este atestată de faptul că supravieţuirea depăşeşte 60%, chiar în condiţii de hipotensiune severă şi în absenţa unei recanalizări coronariene, procent net superior supravieţuirii din şocul cardiogen adevărat.

Clasa IV hemodinamică include bolnavii cu şoc cardiogen propriu-zis, la care semnele de hipoperfuzie sistemică sunt asociate cu congestie pulmonară importantă. Aceşti bolnavi beneficiază în cea mai mare măsură de recanalizare, care trebuie efectuată prin orice mijloace în intervalul util de timp, chiar dacă starea clinică a bolnavului este fragilă. Identificarea în vederea terapiei a unor cauze reversibile, ca tulburările de ritm şi de conducere, complicaţiile mecanice sau tromboembolice este de asemenea obligatorie. Tratamentul bolnavilor cu şoc cardiogen trebuie să fie maximal, folosind mijloace farmacologice, contrapulsaţie aortică, metode de cardiologie intervenţională sau chiar tratament chirurgical (vezi capitolul „Şocul cardiogen").

În serviciile care pot folosi toate facilităţile chirurgicale şi de cardiologie intervenţională sunt raportate supravieţuiri în şocul cardiogen de peste 50%. Atunci însă când recanalizarea nu mai este posibilă sau eficace şi şocul se datorează necrozei masive de miocard, mortalitatea depăşeşte în continuare 80%, cu toate progresele tratamentului suportiv mecanic şi farmacologic.

STANDARDELE ACTUALE ALE TRATAMENTULUI FAZEI ACUTE A INFARCTULUI DE MIOCARD

Începând din 1990, în Statele Unite ale Americii a fost instituit un registru naţional al IMA. Pentru 1994 acest registru furnizează următoarele cifre:

– *mortalitatea medie în spital este de 9,6%, comparativ cu 11,2% în 1990.* Pentru cei trombolizaţi mortalitatea a fost de 5,5%, comparativ cu 12% pentru cei ce nu au putut beneficia de tromboliză;

– coronarografia a fost practicată la 51% din bolnavi;

– aproape 30% din bolnavi au beneficiat de o procedură de revascularizație tardivă, dintre care 20% prin PTCA și peste 9% prin *by-pass* coronarian;

– tromboliza s-a realizat la 37% din bolnavi; la 44% din bolnavii sub 75 ani și la 19% peste această vârstă;

– nitroglicerina i.v. a fost administrată la 65% din bolnavi, iar 28% au primit un antagonist de calciu (în majoritate diltiazem pentru infarct non Q);

– betablocantele au fost administrate precoce în 50% din cazuri, dintre care 37% pe cale orală și 13% pe cale intravenoasă;

– durata medie de spitalizare pentru un infarct a fost de 6,3 zile.

Aceste cifre sunt considerate nesatisfăcătoare, deoarece multe centre cu dotare tehnică peste medie obțin rezultate mai bune, cu mortalitatea acută medie de 2–5%, iar anual rezultatele marilor trialuri impun noi tehnici sau strategii terapeutice mai eficiente ca cele actuale.

CONVALESCENȚĂ, EVALUARE, PROGNOSTIC

În ultimii 15 ani s-a acceptat ideea că **mobilizarea precoce** a bolnavilor cu infarct necomplicat se poate face la 3–4 zile, iar externarea lor din spital în medie după 7–10 zile de la debut; această atitudine nu pare a influența nefavorabil prognosticul pe termen scurt și mediu.

Pe de altă parte, bolnavii cu complicații, în special cei cu disfuncție de pompă, sunt mobilizați cu grijă după 3–4 zile de stabilizare hemodinamică și externați mai târziu, în medie la 15 zile. Unele studii au dovedit totuși că remodelajul este influențat nefavorabil prin efort fizic precoce.

Noi recomandăm o tactică generală mai ponderată privind reluarea activității după IMA. În cazurile necomplicate este permisă reluarea plimbărilor în cameră după 8–9 zile de la debut, iar externarea se face după completarea unui barem minim de investigații, la 16–18 zile de la internare. Argumentăm această atitudine prin faptul că procentul de dezobstrucții coronariene (prin tromboliză) este încă mic și deci o mare parte din bolnavi au necroză transmurală, a cărei cicatrizare se face mai greu și cu riscuri, iar extensia infarctului este relativ frecventă (aprox. 15%) în primele 5–7 zile de la debutul infarctului. În același timp accesul la angioplastie coronariană și *by-pass*-ul coronarian este limitat și este necesară identificarea corectă a celor cu ischemie severă și risc major de recidivă a infarctului. Recomandăm o eventuală reîncadrare în activitatea profesională după 2–3 luni; până atunci programul de reluare a activității fizice și intelectuale este progresiv și cu urmărirea atentă a simptomelor și semnelor din procesul de adaptare.

Evaluarea prognosticului imediat și la distanță se face pe baza a numeroși indicatori clinici și paraclinici obținuți în faza acută sau în convalescență. O enumerare a celor mai cunoscuți factori de risc pentru prognostic nefavorabil este făcută în tabelul XI.

TABELUL XI

Factori de prognostic nefavorabil după infarctul acut de miocard

A. Indicatori de întindere a necrozei şi de disfuncţie de pompă
   1. Insuficienţa cardiacă congestivă (clinic, cateterism, radiologic)
   2. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng sub 40%
   3. Infarct întins (enzimatic, ECG, ecografic)
   4. Infarct situat anterior sau cu anevrism ventricular
   5. Incapacitatea de a efectua test de efort sau semne de disfuncţie de pompă în timpul efortului

B. Indicatori privind starea patului coronarian
   1. Reinfarctare
   2. Angor postinfarct
   3. Ischemie la testul de efort
   4. Semne de ischemie la înregistrarea Holter

C. Indicatori proaritmogeni
   1. Fibrilaţie sau tahicardie ventriculară dincolo de primele 72 ore de la debut
   2. Extrasistolie ventriculară complexă şi/sau frecventă (Holter)
   3. Prezenţa potenţialelor ventriculare tardive
   4. BAV tip Mobitz II sau gradul III
   5. Bloc de ramură recent instalat

D. Prezenţa unor factori de risc ai aterosclerozei
   1. Diabet zaharat
   2. HTA sau normalizarea TA la un fost hipertensiv
   3. Dislipidemie
   4. Vârsta peste 70 ani
   5. Fumat

Din cele *4 categorii de indicatori prognostici* prezentate în tabel, primele două sunt cele mai importante.

Masa miocardică rămasă în funcţie după infarct şi, implicit, funcţia de pompă a inimii constituie indicatorul prognostic cel mai sintetic până în prezent. Fracţia de ejecţie a VS (ecografică, radioizotopică etc.) reprezintă indicatorul sintetic cel mai fidel al funcţiei de pompă. În infarct însă disfuncţia de pompă poate să fie produsă nu numai de masa necrozată, ci şi de prezenţa miocardului hibernant, care este inert din punct de vedere mecanic, dar poate redeveni funcţional dacă se restabileşte perfuzia locală. Identificarea precisă prin mijloace simple a miocardului hibernant, prin testul de stres ecografic la dobutamină, evaluează partea de disfuncţie miocardică reversibilă, dacă există condiţiile unei revascularizări.

A doua categorie de indicatori prezentaţi în tabel se referă la *starea patului coronarian* şi, implicit, la riscul unui nou eveniment ischemic major. Valoarea reală prognostică a acestor parametri este însă greu de cuantificat. Numărul şi severitatea stenozelor coronare se corelează în linii mari cu noi evenimente ischemice, dar, foarte adesea, evenimentele coronariene cele mai grave (moartea subită, IMA) survin printr-o tromboză grefată de o placă de aterom fisurată, cu stenoză necrotică.

Astfel de plăci există în mod curent în diferite puncte ale patului coronarian la bolnavi care au avut un infarct miocardic şi în prezent nu este posibilă

identificarea acelor plăci care au risc major de fisurare şi anticiparea momentului fisurării. În aceste condiţii decelarea stenozelor coronariene severe şi a ischemiei active nu este suficientă pentru a prognoza evoluţia pe termen mediu şi lung.

Indicatori proaritmogeni s-au dovedit în majoritatea studiilor clinice de valoare prognostică inferioară celor privitori la funcţia de pompă şi la ischemia miocardică. Prezenţa unor blocuri noi de ramură, ca şi a blocurilor AV de grad înalt se întâlneşte adeseori în necrozele întinse, ale căror prognostic nefavorabil îl potenţează. Valoarea unor indicatori proaritmogeni mai recenţi, cum sunt potenţialele tardive, este în curs de evaluare. Tahicardia şi fibrilaţia ventriculară la debutul infarctului nu au valoare prognostică deosebită, iar cele tardive sunt rare. Aspectul extrasistoliei ventriculare pe înregistrarea Holter nu are o semnificaţie prognostică specială.

Dintre *factorii de risc generali ai aterosclerozei, prezenţi după infarct*, diabetul zaharat pare a deţine rolul cel mai nefavorabil, probabil prin cumul de acţiuni negative la nivel vascular. Bolnavii cu diabet au de altfel infarcte mai întinse decât populaţia nediabetică şi disfuncţia reziduală de pompă este mai severă. Rolul dislipidemiei este nefavorabil, dar studiile recente au arătat că tratamentul lor medicamentos, în special cu inhibitori de HMG–CoA, poate influenţa favorabil prognosticul de durată.

Global mortalitatea în primul an de după infarct este de 7–10%, reducându-se, apoi, la 2–4% pe an în fiecare din anii următori, adică similar cu a cardiopatiei ischemice cronice fără infarct. Mortalitatea este mai mare la persoane vârstnice, la cei cu disfuncţie ventriculară sau cu angină postinfarct, în infarctul non Q. Aproximativ 40% din decesele din primul an după infarct se produc subit.

Examinarea clinică şi paraclinică în convalescenţa infarctului de miocard are drept scop încadrarea bolnavilor în una sau mai multe din categoriile de risc amintite: risc de disfuncţie de pompă, risc ischemic, risc aritmic, risc tromboembolitic, risc de aterogeneză progresivă (accelerată) sau absenţa aparentă a tuturor acestor categorii de risc.

Examinarea clinică, ecocardiografică (şi eventual radioizotopică) şi a evoluţiei ECG convenţionale stabilesc în cadrul unui *screening* elementar prezenţa eventuală a disfuncţiei ventriculare simptomatice sau asimptomatice şi a anginei precoce postinfarct.

Datele biologice, în afara estimării mărimii necrozei după amploarea curbei enzimatice, permit reevaluarea unor factori de risc ai aterogenezei (diabet, dislipidemie). De remarcat însă că profilul lipidic este modificat în faza acută a infarctului în sensul unei pseudoameliorări tranzitorii, astfel că o analiză amănunţită trebuie reluată după 4 săptămâni. Persistenţa testelor de inflamaţie crescute sugerează cel mai adesea prelungirea pericarditei periinfarct sau apariţia sindromului Dressler.

Ecocardiografia trebuie să completeze această primă evaluare, stabilind gradul disfuncţiei de pompă, dimensiunile cavitare, eventuala prezenţă a anevrismului şi/sau trombozelor intraventriculare, prezenţa unor regurgitaţii, a pericarditei şi a altor eventuale leziuni asociate.

În urma acestei evaluări, bolnavii sunt încadraţi în 4 mari categorii:

a) angină pectorală recurentă postinfarct sau semne ECG de ischemie activă de repaus sau efort; aceştia trebuie coronarografiaţi;

b) disfuncţie semnificativă de pompă; bolnavii trebuie reevăluaţi privind o cauză potenţială reversibilă (de ex. insuficienţă mitrală) şi, în special, privind existenţa miocardului hibernant; acesta din urmă se decelează cel mai bine prin proba de stres ecocardiografică cu dobutamină; prezenţa sa semnificativă implică, de asemenea, coronarografie în vederea unei eventuale proceduri de reperfuzie.

c) aritmii persistente ventriculare; acestea trebuie controlate Holter şi, dacă se confirmă persistenţa aritmiilor după beta blocare, se impune discutarea administrării unui antiaritmic de durată;

d) trombuşi intracavitari; la aceşti bolnavi se impune anticoagularea de durată, sub monitorizare ecografică;

Bolnavii fără nici unul din riscurile precedente, precum şi cei cu angină, aritmii sau disfuncţie minimă de pompă trebuie evaluaţi înainte de externare prin două proceduri: o probă de efort submaximal şi o înregistrare ECG de durată (Holter).

Toate studiile clinice au arătat că o *probă de efort* care să atingă circa 70% din frecvenţa maximală calculată (220 – vârsta în ani) efectuată la 10–14 zile de la debutul infarctului, nu are un risc semnificativ şi nici nu influenţează remodelajul ventricular.

În timpul probei de efort pot apărea următoarele semne de pozitivitate:

– angina tipică;

– subdenivelare ST patologică de efort;

– lipsa capacităţii fizice de a atinge frecvenţa submaximală;

– creşterea TA sistolică cu mai puţin de 10 mmHg sau scăderea TA la efort.

Primele două semne arată clar ischemia activă, mai ales când sunt combinate, în timp ce ultimele două ar putea proveni atât din disfuncţia de pompă reziduală cât şi din cea indusă de o nouă ischemie. În cursul probei de efort mai pot apărea şi alte semne cu interpretare incertă sau controversată (negativarea undei T, apariţia supradenivelării ST, apariţia unor aritmii de efort etc.).

În afara probei de efort, majoritatea autorilor recomandă în prezent şi o *evaluare electrocardiografică specială, inclusiv Holter*, înainte de externare. Dintre factorii proaritmogeni electrici cercetaţi se iau în considerare, în prezent, potenţialele ventriculare tardive (la ECG amplificată), lungimea şi dispersia QT (la ECG digitizată) şi variabilitatea ritmului sinusal, alături de prezenţa aritmiilor la monitorizarea tip Holter. În prezent nu există un consens privind semnificaţia cumulării mai multor factori de risc proaritmogeni.

Eventualul tratament antiaritmic (în afara beta blocantelor) se aplică pe baza experienţei individuale şi ţinând cont şi de prezenţa altor factori de risc de moarte subită (disfuncţia de pompă, ischemia activă). De asemenea, înregistrarea Holter evaluează prezenţa ischemiei silenţioase.

Bolnavii care nu pot efectua proba de efort (hipertensivi, cu dispnee de origine cardiacă sau pulmonară etc.) sau la care aceasta este neinterpretabilă (BRS, HVS etc.) trebuie evaluaţi printr-o altă *probă de cercetare a ischemiei miocardice, de obicei radioizotopică*. Cea mai utilizată este tomoscintigrafia de perfuzie cu Taliu 201, provocarea ischemiei făcându-se prin efort sau, mai

comod, prin dipiridamol injectabil. Diferite modificări de protocol, ca reinjectarea de taliu la 4 ore sau urmărirea redistribuţiei la 24 ore ar putea permite nu numai identificarea miocardului ischemic, dar şi a celui hibernant. În prezent există o mare diversificare a probelor radioizotopice şi ele sunt aplicate unor categorii selecţionate de bolnavi, atât pentru studii clinice, cât şi pentru evaluarea de rutină. Totuşi, în practică tehnicile radioizotopice nu sunt utile decât atunci când probele de stres ECG şi ecografie sunt în impas sau când sunt necesare evaluări de fineţe a metabolismului miocardului ischemic.

În final, în urma acestor examinări, bolnavii se împart în trei mari grupe: 1. semne de ischemie miocardică severă, activă; 2. semne uşoare sau moderate de ischemie; 3. fără ischemie reziduală evidenţiabilă. Prima categorie este trimisă imediat la o explorare suplimentară prin cateterism şi coronarografie de contrast. A doua categorie este de obicei supusă unui tratament antiischemic medicamentos activ şi reevaluată periodic. A treia categorie este externată cu un program de reluare progresivă a activităţii fizice şi reevaluată printr-un test de efort ECG maximal la 6–8 săptămâni, înainte de reinserţia profesională.

Se consideră că, în general, din 100 de supravieţuitori ai unei spitalizări pentru infarct, 50 nu au ischemie inductibilă, 20 au disfuncţie semnificativă de pompă, dată în special de mărimea necrozei, iar restul de 30 au ischemie inductibilă în diverse momente, pe fondul unei funcţii de pompă acceptabile sau normale. Aceste proporţii sunt diferite în funcţie de diversele subpopulaţii de bolnavi. De exemplu, bolnavii cu infarct non Q trebuie mai des evaluaţi prin cateterism, căci ischemia reziduală e mai frecventă. În plus, în ultimii 10 ani creşterea proporţiei de proceduri de dezobstrucţie au făcut ca, în SUA, în 1994, peste jumătate din bolnavii cu infarct miocardic să fie cateterizaţi.

TRATAMENTUL LA EXTERNARE
(prevenţia secundară postinfarct)

Atitudinea terapeutică este dependentă în mod evident de categoria de factori de risc în care a fost încadrat bolnavul. Există însă tratamente care se aplică mai multor categorii de bolnavi sau chiar tuturor convalescenţilor de infarct.

Beta blocantele. S-a demonstrat, pe trialuri randomizate cuprinzând zeci de mii de bolnavi urmăriţi mai mulţi ani, că administrarea unor beta blocante, în lipsa contraindicaţiilor, a redus mortalitatea pe termen lung (atât subită cât şi prin evenimente coronariene) şi recidivele de infarct. Cele mai bune rezultate au fost obţinute pentru metoprolol, propranolol şi timolol. Mortalitatea a fost redusă semnificativ şi la bolnavii cu disfuncţie moderată de pompă, dacă au tolerat tratamentul iniţial cu doze mici.

Mecanismul acţiunii favorabile al beta blocantelor, pare a nu fi unic (antiischemic, antiaritmic etc.).

Momentul începerii administrării trebuie să fie cât mai precoce, după debut (ziua 1–3), dar administrarea intravenoasă din prima zi nu este obligatorie.

În prezent se recomandă administrarea unui beta blocant în doze clinic eficiente, pe o perioadă de minimum doi ani, tuturor bolnavilor care au avut un IMA, cu excepţia bolnavilor cu contraindicaţii evidente şi bolnavilor cu infarcte foarte mici şi fără ischemie reziduală, la care beneficiul nu pare net.

Antiagregantele plachetare. Alături de beta blocante, aspirina este dovedită prin mari studii randomizate a reduce semnificativ mortalitatea (cu 10–15%) şi reinfarctarea (cu 20–30%) pe termen lung. Ea se recomandă în consecinţă tuturor bolnavilor fără contraindicaţii, în doze de 100–350 mg/zi, toată viaţa. Atât sulfinpirazona cât şi dipiridamolul nu au dovedit un efect favorabil semnificativ şi recomandarea lor nu are o bază ştiinţifică solidă. Ticlopidina ar putea fi o alternativă la cei cu contraindicaţii la aspirină; noi medicamente, ca blocantele receptorului IIIa/IIb plachetari sunt în studiu.

Anticoagulantele (antivitaminicele K) sunt recomandate numai bolnavilor cu tromboze intraventriculare (2–3 luni sau mai mult, sub monitorizare ecografică) sau cu risc persistent de tromboembolism pulmonar. Se mai pot administra în caz de persistenţă a unei FA, pentru prevenţia embolismului cerebral şi sistemic sau în cazul dezvoltării rapide a unei cardiomiopatii dilatative ischemice. Anticoagulantele orale se folosesc din ce în ce mai puţin după procedurile de dezobstrucţie coronară, locul lor fiind luat de aspirină.

Inhibitorii enzimei de conversie se administrează în prezent de rutină pentru prevenirea remodelajului ventricular la bolnavii cu infarct anterior întins şi/sau cu anevrism ventricular dovedit ecografic, timp de 1–2 ani (captopril 50–100 mg/zi, enalapril 10–20 mg/zi, dar şi altele). Aceste medicamente se administrează, de asemenea, de rutină în caz de disfuncţie ventriculară asimptomatică sau de insuficienţă cardiacă.

Nitraţii nu au fost dovediţi în mod concludent a ameliora supravieţuirea pe termen lung dacă sunt administraţi de rutină. Ei trebuie prescrişi în caz de ischemie activă sau cu adjuvanţi în tratamentul insuficienţei cardiace. Totuşi a devenit o rutină administrarea lor în primele săptămâni postinfarct, în lipsa contraindicaţiilor, până când probele de provocare exclud o ischemie reziduală. Se preferă isosorbid dinitrat sau mononitrat retard, 40–80 mg/zi, împărţite în două prize. În caz de angină, dozele sunt mai mari.

Antiaritmicele. Singurul antiaritmic dovedit pe studii limitate, a ameliora supravieţuirea pe termen lung după infarct este *amiodaronul*. Se poate administra, după încărcarea prealabilă, în doze de 2–300 mg/zi, monitorizând cu grijă efectele adverse, în special cele tiroidiene şi pulmonare. Pentru flecainidă, encacinidă şi moricizină studiul CAST a dovedit efectul lor nefavorabil, de creştere a mortalităţii postinfarct pe termen lung. Pentru alte antiaritmice, ca propafenona, sotalolul sau mexiletinul nu există până în prezent studii concludente.

Beta blocantele au, de asemenea, acţiune antiaritmică moderată, directă şi indirectă.

Blocantele de calciu s-au dovedit nefolositoare (sau chiar dăunătoare în unele studii) dacă sunt administrate de rutină în convalescenţă sau pe termen mediu sau lung, în lipsa unor indicaţii speciale. Excepţie face diltiazemul, care pare eficient după infarctul non Q, şi, poate, verapamilul, administrat la unii bolnavi cu contraindicaţii pentru beta blocante.

Dintre medicamentele cu influenţă asupra factorilor de risc, o speranţă deosebită este pusă în prezent pe *inhibitorii de HMG-coenzima A* în tratamentul hipercolesterolemiilor. Două studii publicate asupra simvastatinului (10–40 mg/zi) au arătat o certă reducere a mortalităţii pe termen lung, atât generale, cât şi cardiovasculare la bolnavii cu infarct în antecedente.

PROGRAMUL DE REABILITARE

În prezent există programe de reabilitare postinfarct variate, adaptate diverselor categorii de bolnavi. Elementele esențiale ale unui program de reabilitare trebuie să conțină:

– noțiunile privind reluarea progresivă a efortului fizic, tipul și gradul efortului permis, însușirea unor programe specifice de exerciții fizice;

– noțiunile de bază asupra dietei, care includ reducerea drastică a grăsimilor saturate (din carne, lapte, ouă), normalizarea ponderală și, după caz, alte indicații (diabet, hipertensiune etc.);

– noțiuni de educație medicală privind recunoașterea simptomelor periculoase și a efectelor secundare posibile ale medicamentelor ce se administrează pe termen lung;

– noțiuni privind eliminarea factorilor de risc aterogeni, în special fumatul (după un an de la încetarea fumatului postinfarct, riscul de recidivă și mortalitatea se egalizează pentru foștii fumători și cei nefumători);

– educația psihică, ce constă în modelarea personalității în scopul abandonării tipului A de comportament și, după caz, încurajarea (la depresivi) sau descurajarea (la hipertonici), asupra ritmului de reluare a activității zilnice și profesionale.

În prezent factorii care par a influența cel mai eficient în bine evoluția pe termen scurt și la distanță a bolnavilor care au suferit un infarct miocardic acut sunt:

– eficacitatea mijloacelor de repermeabilizare coronariană imediată și la distanță (farmacologică, intervențională sau chirurgicală);

– posibilitatea reală de a influența evoluția naturală a aterosclerozei prin medicamente (în special inhibitorii de HMG-coenzima A), dietă și contracararea altor factori de risc;

– progresele privind identificarea mai precisă a riscului de moarte subită aritmică și tratarea eficientă a acesteia (medicamente, fulgurație endocavitară, defibrilatoare-convertere implantabile);

– ameliorarea supraviețuirii pe termen lung prin unele medicamente ca beta blocantele, aspirina, inhibitorii enzimei de conversie.

Alte medicamente eficiente, printre care inhibitorii proliferării endoteliale restenozante, hirudina sau noi antiagregante plachetare se găsesc de pe acum în faza experimentării clinice.

CAPITOLUL XVIII

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ NEDUREROASĂ

Prof. dr. L. GHERASIM, Prof. dr. I. I. BRUCKNER

Cardiopatia ischemică nedureroasă reprezintă forma de boală miocardică ischemică în care lipseşte durerea coronariană. Această definire relativ imprecisă conferă durerii coronariene – factor subiectiv – un rol major în separarea formelor de cardiopatie ischemică. Studiul „cascadei ischemice" demonstrează însă că durerea este un element ultim al cascadei şi consecinţele metabolice, hemodinamice şi electrocardiografice sunt similare fie că ischemia se însoţeşte de dureri sau nu. Consecinţele ischemiei miocardice sunt dependente în primul rând de amploarea dezechilibrului dintre fluxul sanguin coronar şi necesităţile miocardice şi într-un plan imediat de amploarea leziunilor coronare.

Clasificarea „clasică" a cardiopatiei ischemice, unanim acceptată, împarte boala ischemică după prezenţa sau absenţa unui simptom major (durerea coronariană) în cardiopatie ischemică dureroasă şi cardiopatie ischemică nedureroasă. Dacă în primul grup (angina pectorală stabilă sau instabilă, infarctul miocardic acut) se găsesc boli bine codificate sub aspect morfologic, fiziopatologic, clinic etc., pentru cardiopatia ischemică nedureroasă precizările sunt numai parţiale. O clasificare mai corespunzătoare a cardiopatiei ischemice nedureroase, ţinând seama de realităţile clinice şi practice, diferenţiază mai multe forme clinice specifice ale acesteia:

1. Insuficienţa cardiacă de origine ischemică.
2. Tulburări de ritm şi de conducere ischemice.
3. Moartea subită coronariană.
4. Ischemia tranzitorie silenţioasă.
5. Modificări electrocardiografice ischemice stabile.

Din clasificarea enunţată rezultă că în cardiopatia ischemică nedureroasă sunt cuprinse forme complet asimptomatice (de ex. ischemie silenţioasă,

modificările ECG ischemice) în sensul absenței durerii, precum și forme clinice cu manifestări severe ca insuficiența cardiacă, tulburările de ritm și de conducere sau moartea subită. De asemenea în acest mare grup se găsesc forme acute de ischemie miocardică ca și forme cronice, întru-un mod similar ca în cardiopatia ischemică cu dureri.

Condițiile patologice grupate sub termenul de cardiopatie ischemică nedureroasă nu sunt specifice pentru boala ischemică, ele putându-se întâlni și în alte situații etiopatogenice; ca urmare este necesară dovedirea ischemiei miocardice, persistente sau tranzitorii și eventual modificările morfologice coronariene, pentru a confirma existența unei forme de cardiopatie ischemică nedureroasă. Evaluarea și confirmarea ischemiei miocardice printr-o explorare neinvazivă sau uneori invazivă, devine astfel necesară pentru precizarea diagnosticului de cardiopatie ischemică nedureroasă. De exemplu a afirma că o tulburare de ritm, ca extrasistolia ventriculară, este o manifestare de cardiopatie ischemică nedureroasă presupune dovedirea directă sau indirectă a existenței ischemiei și implicit a leziunii coronariene.

Cardiopatia ischemică nedureroasă, ca realitate fiziopatologică și clinică, nu poate fi despărțită, conceptual și practic, de forma dureroasă a bolii.

Relativ frecvent aceste forme se intrică, coexistând la același bolnav atât manifestări de ischemie dureroasă (angină, infarct), cât și manifestări de ischemie silențioasă. Alteori cele două tipuri de boală ischemică pot rămâne pure și, de exemplu, unii bolnavi pot dezvolta cardiomiopatie ischemică sau tulburări de ritm, fără evidența unor manifestări ischemice dureroase în antecedente. De asemenea unii bolnavi cu angină pectorală tipică, evoluează în timp către o cardiomiopatie ischemică cu dilatație și disfuncție ventriculară, accesele dureroase estompându-se sau chiar dispărând.

Relația ischemie-durere. Studiile fiziopatologice privind dezvoltarea ischemiei miocardice au arătat că durerea este ultimul fenomen al cascadei ischemice. Cercetările din ultimii 15 ani au demonstrat însă absența durerii coronariene în numeroase situații cu ischemie miocardică sigură. Astfel, studiile Framingham ca și MRFIT, au găsit că aprox. 25% din infarctele miocardice au fost total necunoscute și asimptomatice, sau au avut simptome total atipice care nu au sugerat cu nimic diagnosticul. În anii următori, a fost demonstrată existența unor episoade ischemice tranzitorii neînsoțite de durere coronariană la bolnavi cu angină stabilă, în angina instabilă, în faza post acută a infarctului miocardic, precum și după intervențiile de revascularizare. Obiectivarea episoadelor ischemice indolore a fost făcută prin teste de stres, monitorizare Holter, scintigrafie miocardică de perfuzie sau chiar coronarografie. Cercetările morfologice au demonstrat de asemenea de mult existența unor leziuni coronariene extensive, bi- sau trivasculare la persoane fără dureri coronariene. Toate aceste situații au confirmat că ischemia miocardică, acută sau cronică, poate să nu se însoțească de dureri și că durerea coronariană, deși este un eveniment relativ specific, este un marker inconstant al ischemei miocardice.

Ipotezele privind necorelația dintre ischemie-durere sunt multiple, dar mai importante sunt cele care privesc amploarea și durata stimulului care produce durere și cele care sugerează exitența unor anomalii a pragului pentru durere.

Teoria intensității și duratei ischemiei sugerează că aceste elemente sunt determinante în apariția sau absența durerii coronariene – cel puțin în ischemia tranzitorie. Episoadele ischemice ar fi nedureroase, atunci când pragul pentru

durere nu este atins, întrucât ischemia de amplitudine şi durată scurtă nu ar elibera decât parţial stimulii biochimici ai durerii (adenosina, scăderea pH, kinine etc). Observaţiile clinice, corelate cu monitorizarea Holter sau cu studii hemodinamice au confirmat numai parţial această ipoteză.

O explicaţie alternativă pentru lipsa durerii în ischemie este neurologică. Ar exista o creştere a pragului dureros şi o toleranţă pentru stimulii dureroşi la grupul de bolnavi care au predominent ischemie silenţioasă. Pacienţii diabetici fac relativ frecvent infarcte indolore şi ischemie silenţioasă, explicabil în parte prin neuropatia cardiacă autonomă.

Alţi factori pot influenţa percepţia şi toleranţa la durere şi pot fi importanţi în relaţia ischemie-durere: modularea sau extincţia stimulilor durerii în sistemul nervos central, factorii psihologici şi culturali etc.

Durerea coronariană apare, deci, ca un element neobligator şi inconstant al fenomenului patogenic fundamental, care este ischemia miocardică.

Strategia evaluării ischemiei nedureroase. Metodele folosite pentru explorarea cardiopatiei ischemice – dureroase sau nedureroase – sunt similare, şi au ca punct de plecare elementele cascadei ischemice (tabelul I).

TABELUL I

Explorarea ischemiei miocardiace

Cascada ischemică	*Metode de explorare*
Perfuzie inadecvată	Scintigrafie de perfuzie
Modificări metabolice (metabolism anaerob)	Tomografia de emisie pozitronică
	Dozări în sângele venos coronar
Modificări hemodinamice	Ventriculografie
	Ecografie 2D
Modificări electrofiziologice	Electrocardiograma (repaus, de efort, Holter)
Durerea	Clinica

Modul în care se conduce explorarea este diferenţiat în cardiopatia ischemică nedureroasă faţă de forma cu dureri. Dacă pentru ultima, caracterele clinice ale durerii şi ECG de repaus sau efort sunt suficiente pentru afirmarea diagnosticului, în cardiopatia ischemică nedureroasă explorarea trebuie să folosească aproape totdeauna două metode paraclinice pentru dovedirea ischemiei miocardice. Un algoritm de investigaţie posibil se găseşte rezumat în fig. 1. Un prim test diagnostic îl reprezintă ECG de efort sau Holter sau ambele (când se suspectează ischemie tranzitorie, silenţioasă). Dacă explorarea este negativă, diagnosticul nu poate fi exclus, dar riscul evenimentelor ischemice este mic (mai mic de 10%), astfel încât este de preferat o urmărire periodică prin aceleaşi metode, şi mai puţin o explorare suplimentară costisitoare. Dacă însă ECG de efort sau explorarea Holter sau ambele metode sunt pozitive, există un risc mediu de

evenimente ischemice ulterioare, astfel încât este necesară demonstrarea ischemiei miocardice printr-o scintigrafie de perfuzie. Dacă aceasta este pozitivă, diagnosticul este sigur şi o explorare suplimentară (coronarografia) devine obligatorie, dacă se are în vedere o tehnică de revascularizare.

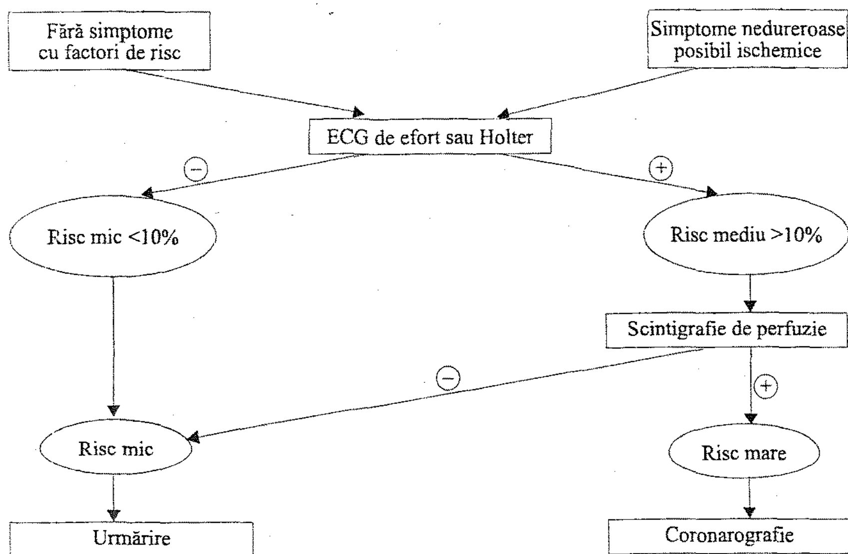


Fig. 1. – Algoritmul investigaţiei în cardiopatia ischemică nedureroasă

Punctul de plecare al evaluării îl reprezintă stabilirea categoriilor ce trebuie investigate. Un prim grup îl constituie persoanele care cumulează factori de risc coronarieni majori, au vârsta peste 40 de ani şi au o activitate profesională cu stres important. Un al doilea grup îl reprezintă persoanele cu suspiciune de cardiopatie ischemică, asimptomatice, la care diagnosticul s-a formulat pe baza examenului Holter sau ECG de efort sau repaus (modificări nespecifice de repolarizare). În sfârşit o explorare specială, care include minim scintigrafia de perfuzie, trebuie efectuată la pacienţii supravieţuitori ai unui episod de moarte subită şi la persoanele la care se descoperă o disfuncţie ventriculară, suspectată de a fi ischemică (miocard hibernant sau cardiomiopatie ischemică).

Categoriile de persoane care au nevoie de o explorare în trepte pentru descoperirea cardiopatiei eschemice nedureroase, pot fi mai numeroase sau mai mici, în raport cu dotarea tehnică, raportul beneficiu/eficienţă, experienţa medicului. În toate situaţiile, datele de explorare trebuie integrate într-o judecată clinică echilibrată.

FORMELE CLINICE SPECIFICE ALE CARDIOPATIEI ISCHEMICE NEDUREROASE

A. INSUFICIENȚA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Insuficiența cardiacă de cauză ischemică este, în prezent, una din cele mai frecvente tipuri etiologice de insuficiență cardiacă, după reducerea incidenței insuficienței cardiace de origine valvulară și hipertensivă. Ea apare de obicei în cadrul unei boli coronare multivasculare, însoțite sau nu de infarct miocardic antecedent, și uneori în contextul unor boli asociate (HTA, diabet zaharat) afectării coronare.

Insuficiența cardiacă poate apărea ca manifestare primară și unică a bolii coronare sau poate fi secundară unui infarct miocardic sau asociată cu manifestări dureroase anginoase. În prima eventualitate, durerea coronariană este absentă, astfel încât ischemia miocardică care a condus la disfuncție ventriculară și insuficiență cardiacă, poate fi etichetată în mod corect ca formă nedureroasă de cardiopatie ischemică. În cea de-a doua eventualitate, insuficiența cardiacă apare de obicei tardiv (luni sau ani), după remodelarea ventriculară și relația cu durerea coronariană poate fi numai antecedentă sau poate fi prezentă. În ambele situații, manifestările clinice de insuficiență cardiacă sunt precedate de o perioadă – variabilă ca întindere în timp – de disfuncție ventriculară asimptomatică, sistolică și/sau diastolică, evidențiată prin explorări neinvazive.

Mecanismele de producere a insuficienței cardiace în cadrul ischemiei cuprind:

– modificări miocardice structurale ca: fibroză localizată (sechelară unei necroze cunoscute sau ignorate), cu reducerea masei miocardice și eventual anevrism ventricular; fibroză difuză – prin ischemie cronică –; hipertrofie – dilatație cardiacă (remodelare ventriculară);

– modificări miocardice funcționale, ca scăderea contractilității – regionale sau globale – și a complianței (prin fibroză localizată sau difuză);

– modificări cardiace mecanice ca insuficiența mitrală (ischemică), prin disfuncție de pilier, dezinserție de cordaje, dilatare de inel mitral.

Din punct de vedere clinic și hemodinamic se pot distinge mai multe forme de insuficiență cardiacă ischemică:

1. Insuficiența cardiacă ischemică cu dilatație (cardiomiopatia ischemică).
2. Insuficiența cardiacă ischemică cu cord mic (cordul rigid).
3. Insuficiența cardiacă secundară infarctului miocardic, cu anevrism ventricular.

Cardiomiopatia ischemică. Este forma clinică cea mai frecventă a insuficienței cardiace ischemice, caracterizată prin dilatație cardiacă și disfuncție sistolică, exclusivă sau predominantă. Asemănarea tabloului clinic cu cel al cardiomiopatiei primitive cu dilatație (congestive) a făcut să fie propus de către Burch (1970) termenul de cardiomiopatie ischemică. Termenul considerat inițial impropriu de unii autori, datorită posibilităților de confuzie între cele două afecțiuni – cardiomiopatia primitivă și cea ischemică – este în prezent unanim acceptat și folosit.

Examenul morfopatologic în cardiomiopatia ischemică se caracterizează prin dilatație importantă cu existența unei fibroze miocardice difuze, eventual cu cicatrice postnecrotice, dar fără anevrism ventricular. Examenul coronarelor relevă invariabil stenoze semnificative pe mai multe artere coronare mari, aspect care este comun și în angina pectorală.

Sub aspect *fiziopatologic* disfuncția ventriculară sistolică rezultă dintr-o combinație de fibroză și miocard hibernant – ambele de origine ischemică. Identificarea prin explorări a participării miocardului hibernant la disfuncția ventriculară reprezintă un moment esențial al diagnosticului, întrucât recuperarea funcțională după reperfuzie este completă în miocardul hibernant, dar este absentă dacă procesul fibrotic este extensiv.

În miocardul hibernant există o scădere cronică a perfuziei miocardice cu reducerea funcției miocardice (disfuncție ventriculară cronică cu miocard viabil), care poate fi complet sau parțial restabilită la normal, după reperfuzie. Ariile de miocard ischemic cronic, din miocardul hibernant produc hipokinezie, akinezie sau diskinezie, și grade variate de disfuncție ventriculară – până la insuficiență cardiacă congestivă.

Tabloul clinic al cardiomiopatiei ischemice este acela al unei insuficiențe cardiace, cu cardiomegalie importantă și semne de stază pulmonară și eventual sistemică. Anamnestic insuficiența cardiacă poate apărea ca primitivă, fără o cauză evidentă valvulară, hipertensivă sau ischemică, sau bolnavul poate descrie un infarct antecedent sau crize anginoase, a căror frecvență și intensitate au scăzut sau acestea au dispărut, în măsura în care insuficiența cardiacă a devenit predominantă. Examenul clinic evidențiază, în afara semnelor de stază pulmonară și sistemică, cardiomegalie globală, frecvent galop protodiastolic și suflu de insuficiență mitrală (de origine ischemică). Asemănarea cu tabloul clinic al cardiomiopatiei cu dilatație (primitive) este extrem de mare dacă bolnavul este relativ tânăr și nu sunt prezenți factori de risc pentru cardiopatie ischemică.

Explorarea neinvazivă (examen radiologic, ecografic) arată de regulă dilatație a cavităților cardiace, cu modificări difuze de cinetică parietală și disfuncție sistolică (FE scăzută, fracție de scurtare scăzută etc.) Electrocardiografic, se înregistrează modificări nespecifice de repolarizare sau de tip ischemic, uneori unde Q patologice de repaus sau induse numai de efort sau scăderea amplitudinii undelor R în precordiale și chiar aspect de BRS.

Existența unor unde Q de necroză sau a unor tulburări de cinetică segmentară permit presupunerea etiologiei ischemice, mai ales dacă și contextul clinic o face probabilă. De regulă însă, modificările clinice și paraclinice fiind nespecifice, diagnosticul diferențial cu cardiomiopatia primitivă cu dilatație este dificil, de excludere și bazat inițial pe interpretarea datelor în contextul clinic. Astfel, originea unei insuficiențe cardiace congestive este mai probabil ischemică la un bărbat vârstnic, cu factori multipli de risc coronarian.

Pentru a decide dacă disfuncția ventriculară este ireversibilă (prin necroză, fibroză) sau potențial reversibilă (ischemie-miocard hibernant), mai ales dacă există hipokinezii regionale, se poate efectua o probă de stres ecografic cu dobutamină. Dacă contractilitatea se ameliorează după stimulare inotropă cu dobutamină, înseamnă că există rezervă contractilă (miocard hibernant) și posibilitatea de ameliorare printr-o tehnică de revascularizare.

Diagnosticul de certitudine al cardiomiopatiei ischemice poate fi pus prin evidențierea, la scintigrafia de perfuzie sau la *coronarografie*, a defectului de

irigație coronară. Coronarografia decide, în ultimă instanță, atât diagnosticul cât și posibilitatea de tratament chirurgical.

Tratamentul cardiomiopatiei ischemice este cel clasic al insuficienței cardiace congestive (vasodilatatoare, diuretice, digitalice). El trebuie început cu vasodilatatoare, relativ precoce; inhibitorii enzimei de conversie reduc nu numai postsarcina, dar acționează pe sistemele RAA locale și reduc formarea de colagen în miocard.

Tratamentul de revascularizare chirurgicală, are indicații dacă se demonstrează existența unor zone de miocard hibernant (viabil, necontractil) și dacă disfuncția ventriculară nu este severă.

Prognosticul cardiomiopatiei ischemice este sever, cu o mortalitate apreciată la aproximativ 30% la 1 an și 80% la 5 ani. Prezența asociată a tulburărilor de ritm, reducerea progresivă a fracției de ejecție și extinderea tulburărilor de cinetică parietală sunt factori de prognostic mai grav.

Insuficiența cardiacă cu cord mic (sindromul de cord rigid). Considerată inițial de cei care au descris-o ca un aspect „paradoxal" (Dodek și colab., 1972), această formă de insuficiență cardiacă ischemică produsă prin disfuncție diastolică este mult mai rară decât cardiomiopatia ischemică cu dilatație și are manifestări clinice relativ specifice.

Tabloul clinic este dominat de dispneea bolnavului la orice efort, deseori și în repaus, uneori însoțită de edeme pulmonare repetitive. Examenul obiectiv evidențiază semne de stază pulmonară, cordul este de dimensiuni normale cu perceperea unui galop presistolic (zgomot IV patologic). Examenul radiologic evidențiază stază pulmonară cu un cord de dimensiuni normale. Electrocardiograma este întotdeauna anormală, dar fără modificări specifice. Ecocardiografic, cordul are cavități relativ normale ca dimensiuni, cu o funcție sistolică bună (fracție de ejecție egală sau peste 50%), dar cu disfuncție evidentă diastolică.

Paradoxul sau particularitatea acestei forme clinice constă în absența cardiomegaliei.

Sub aspect *fiziopatologic*, sindromul este asemănător cu cel de cardiomiopatie restrictivă, cu funcție sistolică normală, dar cu disfuncție diastolică. Afectarea relaxării și complianței duc la creșterea marcată a presiunii de umplere a VS și secundar a presiunii venoase pulmonare, ceea ce explică simptomatologia.

Funcția diastolică poate fi alterată atât cronic, ireversibil, prin existența unor zone de fibroză, inextensibile, a asincronismelor de relaxare și a hipertrofiei zonelor mai bine irigate, cât și acut, prin episoadele de ischemie tranzitorie (silențioase). Ischemia acută produce o relaxare ventriculară incompletă și lentă, prin deprimarea precoce a activității pompelor de eliminare a calciului din sarcoplasmă la sfârșitul contracției.

Diagnosticul acestei forme clinice față de insuficiența cardiacă cu dilatație este relativ simplu. Problema este de a nu infirma existența insuficienței cardiace numai pe criteriul absenței cardiomegaliei.

Diagnosticul diferențial real și uneori dificil al acestei forme de cardiopatie ischemică este cu bolile cardiace restrictive, în primul rând pericardita constrictivă, dar și cardiomiopatiile restrictive (amiloidoza, hemocromatoza etc). Originea ischemică este prezumată pe elementele anamnestice și trebuie probată prin demonstrarea deficitului de irigație prin scintigrafie de perfuzie sau coronarografie.

Tratamentul insuficienţei cardiace ischemice cu cord mic (cordul rigid) prezintă particularităţi importante faţă de cel al insuficienţei cardiace comune prin mecanism sistolic. Tonicardiacele digitalice nu au o indicaţie majoră, funcţia sistolică fiind normală. Diureticele au un efect benefic de scădere a presiunii de umplere, însă administrarea lor în doze medii – mari, poate duce la umplerea insuficientă a cordului rigid, cu apariţia unui sindrom de debit cardiac scăzut secundar. Astfel, aplicabilitatea diureticelor este limitată şi tratamentul trebuie să fie puţin intens şi foarte atent monitorizat. Vasodilatatoarele şi betablocantele pot duce la ameliorări importante ale funcţiei diastolice, cu ameliorări evidente ale simptomatologiei. La această categorie de bolnavi are o importanţă deosebită menţinerea funcţiei atriale (a ritmului sinusal), deoarece umplerea ventriculară este dependentă de sistola atrială. Tratamentul electric sau medicamentos al aritmiilor atriale este obligatoriu.

Revascularizarea poate duce la ameliorări, uneori spectaculoase, ale funcţiei diastolice.

Prognosticul nu a fost urmărit prin studii controlate, dată fiind relativa raritate a sindromului. El pare să comporte o incidenţă mare a morţii subite şi risc crescut de infarct miocardic.

Insuficienţa cardiacă secundară infarctului miocardic cu anevrism ventricular. Bolnavii care au avut un infarct miocardic în antecedente, pot evolua ulterior, spre insuficienţă cardiacă, cu sau fără durere coronariană. Insuficienţa cardiacă survine mai ales la infarctele repetitive, la cei cu disfuncţie ventriculară asimptomatică post fază acută şi în cazul unei boli coronariene progresive.

Condiţiile patogenice ale insuficienţei cardiace secundare infarctului miocardic vechi sunt multiple şi cel mai frecvent intricate: 1) prezenţa unui anevrism ventricular; 2) scăderea masei miocardice contractile; 3) remodelarea ventriculară; 4) apariţia unei insuficienţe mitrale ischemice.

Insuficienţa cardiacă dezvoltată la persoanele cu infarct miocardic antecedent este frecvent de tipul unei cardiomiopatii dilatative, cu disfuncţie sistolică şi, rar, de tipul unei insuficienţe cardiace cu cord mic şi disfuncţie diastolică. Constituirea unui anevrism ventricular post infarct conferă disfuncţiei ventriculare ulterioare particularităţi patogenice, clinice, terapeutice şi prognostice.

Anevrismul ventricular este o zonă fibroasă cicatriceală, animată de mişcări diskinetice (rareori akinetică), situată în cel puţin 1/2 din cazuri în zona apicală sau anterolaterală a VS. El se constituie la aprox. 15% din totalitatea bolnavilor cu infarct, dar în special după infarctele transmurale anterioare întinse sau cu boală multivasculară. Tromboza arterei descendente stângi se găseşte la 2/3 din cazurile cu anevrism. Sub raport patologic, unele anevrisme sunt limitate, rigide şi nedistensibile: ele nu produc modificări ale performanţei ventriculare stângi sau poate numai disfuncţia diastolică moderată. În schimb, anevrismele relativ mari, cu pereţi subţiri şi expansiune sistolică paradoxală, produc disfuncţie ventriculară importantă şi progresivă.

Funcţia ventriculară poate fi compromisă în anevrismul ventricular prin multiple mecanisme, care acţionează de obicei asociat:

– pierderea de ţesut contractil;

– expansiune paradoxală în timpul sistolei, care reduce volumul bătaie şi FE;

– creşterea tensiunii parietale şi creşterea consecutivă a necesităţilor miocardice de oxigen, ca rezultat al dilatării ventriculare;

– insuficienţa mitrală ischemică prin fibroza pilierilor, dilatare de inel mitral sau malpoziţia muşchiului papilar;

– aritmiile ventriculare repetitive, care iau naştere la joncţiunea între cicatrice şi miocardul sănătos.

Din punct de vedere *clinic*, bolnavii cu această formă de insuficienţă cardiacă au semne specifice anevrismului ventricular. Diagnosticul clinic de anevrism este sugerat de prezenţa dublului şoc apexian sau a expansiunii sistolice, de existenţa unui galop permanent şi/sau a suflului sistolic de insuficienţă mitrală, de istoricul unor aritmii ventriculare repetitive sau a unor complicaţii embolice sistemice.

Explorarea neinvazivă diagnostichează cu uşurinţă anevrismul ventricular şi disfuncţia ventriculară. Adesea la ECG se găseşte aspect de „infarct îngheţat". Examenul radiologic, dar mai ales ecografia 2D şi eventual ventriculografia radioizotopică, obiectivează localizarea şi mărimea anevrismului, precum şi gradul disfuncţiei ventriculare. Dacă se are în vedere rezolvarea chirurgicală a anevrismului, *coronarografia* reprezintă o explorare obligatorie.

Evoluţia anevrismului ventricular cu insuficienţă cardiacă este severă; evoluţia este complicată prin tahiaritmii ventriculare repetitive, embolii sistemice recurente, reinfarctare şi progresiunea insuficienţei cardiace. Cauzele cele mai frecvente de deces sunt reinfarctarea şi insuficienţa cardiacă.

Tratamentul este cel al insuficienţei cardiace congestive (inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice, medicaţie inotrop pozitivă) la care se adaugă obligativitatea tratamentului anticoagulant. Dacă bolnavii sunt diagnosticaţi în timp util, fără disfuncţie ventriculară severă, se poate indica anevrismectomie cu reconstrucţie ventriculară şi eventual *by-pass* aortocoronarian.

B. TULBURĂRILE DE RITM ŞI DE CONDUCERE DE ORIGINE ISCHEMICĂ

Tulburările de ritm şi de conducere sunt o manifestare comună a ischemiei miocardice. În special ischemia acută produce o instabilitate electrică, care este în relaţie bidirecţională atât cu ischemia, cât şi cu disfuncţia ventriculară (vezi capitolul „Cardiopatia ischemică. Probleme generale"). De regulă, tulburările de ritm şi de conducere apar în cadrul şi ca o complicaţie a oricărei forme clinice de cardiopatie ischemică, dureroasă sau nedureroasă. Uneori însă, aritmiile cardiace pot fi unica manifestare a unei cardiopatii ischemice, de altfel asimptomatice.

Mecanismele aritmogenezei în ischemie sunt variate. Ischemia modifică proprietăţile electrice ale ţesutului de conducere şi a miocardului de lucru, putând altera automatismul normal, provoca automatism patologic şi postpotenţiale şi modifica conducerea impulsului. Ischemia poate induce dispersia refractarităţii şi în caz de miocard vulnerabil (de ex. cicatrice după infarct sau fibroză), pot apărea circuite de reintrare sau focare de excitaţie ectopică.

Există, de asemenea, o relaţie reciprocă între disfuncţia ventriculară produsă de ischemie şi instabilitatea electrică. În producerea instabilităţii electrice contribuie – în această condiţie – factori neuroumorali (creşterea activităţii simpatice, activarea sistemului R–Ag etc), dezechilibre electrolitice, efectele

proaritmice ale medicației, dar mai ales factorii morfofuncționali. Astfel, ischemia acută sau cronică realizează blocuri anatomice sau funcționale permițând reintrarea (cicatrice post ischemie, anevrism); postdepolarizările precoce apar în condiții de stres mecanic asupra miocitelor; distensia-tracțiune induce ritmuri rapide prin automatism crescut în fibrele Purkinje și în cele de lucru.

Toate aceste condiții de aritmogeneză se întâlnesc în cardiopatia ischemică, cu sau fără dureri coronariene, cu sau fără disfuncție ventriculară.

Deși orice tip de aritmii pot apărea în cadrul ischemiei nedureroase, ca de altfel și în formele clasice ale bolii ischemice, unele sunt relativ caracteristice (tabelul II).

TABELUL II

Tulburările de ritm și de conducere caracteristice ischemiei

I. Aritmii supraventriculare
   1. Sindromul de sinus bolnav
   2. Aritmia extrasistolică atrială
   3. Fibrilația atrială

II. Aritmii ventriculare
   1. Aritmia extrasistolică ventriculară
   2. Tahicardia ventriculară
   3. Fibrilația ventriculară

III. Tulburări de conducere
   1. Blocurile atrioventriculare de gr. II și III
   2. Blocul de ramură stângă

Sindromul de sinus bolnav are ca cea mai frecventă etiologie ischemia, urmată de bolile degenerative ale țesutului de conducere.

Aritmiile extrasistolice, atât cea atrială cât și cea ventriculară, sunt deseori expresia ischemiei, mai ales în populația cu risc ischemic crescut. Existența foarte frecventă a acestor aritmii în populația sănătoasă face însă foarte dificilă demonstrarea originii lor ischemice.

Fibrilația atrială ischemică poate apărea în contextul insuficienței cardiace, dar și izolat, la persoane peste 50 de ani, cu sau fără factori de risc coronarieni.

Tahicardia ventriculară, ca și fibrilația ventriculară sunt cel mai frecvent expresia unui proces ischemic, ultima fiind cauza morții subite ischemice. La pacienții cu boală ischemică, dureroasă sau indoloră, disfuncția ventriculară reprezintă un factor de risc major, independent, pentru aritmii ventriculare.

Blocurile atrioventriculare de grad superior au ischemia ca a doua cauză, după bolile degenerative ale țesutului de conducere. Dintre tulburările de coonducere intraventriculare blocul de ramură stângă este de regulă expresia ischemiei, spre deosebire de cel de ramură dreaptă care nu trebuie considerat ischemic decât în situații extrem de limitate.

Diagnosticul etiologiei ischemice a unei tulburări de ritm este deosebit de dificil, dată fiind frecvența mare a altor etiologii (deseori extracardiace) și prezența frecventă a unor tipuri de aritmii pe cord sănătos. Problema este complicată de necesitatea diagnosticării corecte a unor etiologii cu tratamente specifice (de ex. miocardite, cardiomiopatii, hipertiroidie etc).

Suspectarea originii ischemice se face pe baza contextului clinic, respectiv apariția aritmiei la persoane cu risc ischemic crescut sau cu alte manifestări de ischemie miocardică.

Demonstrarea originii ischemice presupune evidențierea acesteia fie neinvaziv (electrocardiograma de efort sau Holter, scintigrafia de perfuzie), fie invaziv (coronarografie).

Apariția unei aritmii ventriculare în timpul unui test de efort pozitiv este de regulă expresia unei leziuni coronare severe, de regulă tricoronariene. Prezența numai a extrasistoliei ventriculare la un test de efort, fără alte modificări morfologice electrice, nu probează însă originea ischemică a aritmiei.

Terapeutica tulburărilor de ritm ischemice este cea generală a aritmiilor. Studiul CAST și numeroase studii ulterioare au demonstrat că antiaritmicele din clasa I cresc mortalitatea în unele aritmii postinfarct, chiar dacă suprimă aritmia. Dacă aritmiile ventriculare se încadrează în clasa aritmiilor zise benigne și sunt asimptomatice este preferabil să se evite un tratament antiaritmic activ. În cazul aritmiilor potențial maligne, mai ales dacă există un grad de disfuncție ventriculară, este recomandabilă o explorare electrofiziologică sau, de excepție, un tratament empiric cu amiodaron sau cu beta blocante sau sotalol (în absența contraindicațiilor).

C. MOARTEA SUBITĂ CORONARIANĂ

„Moartea subită coronariană" este tratată amplu într-un capitol separat al volumului; în prezentul subcapitol sunt menționate câteva probleme generale privind moartea subită coronariană (ca manifestare a cardiopatiei ischemice nedureroase).

Definiția morții subite cardiace are formulări variate, dar toate definițiile consemnează: 1. caracterul dramatic și imprevizibil al evenimentului; 2. caracterul natural al morții, printr-o cauză cardiacă, cunoscută sau necunoscută (asimptomatică); 3. producerea sa instantanee sau într-un interval până la o oră de la apariția unor simptome, de obicei nespecifice. Termenul de moarte subită se folosește atât în cazul unui deces neprevăzut, ca urmare a unei „opriri cardiace", precum și atunci când episodul de oprire cardiacă este resuscitat.

Majoritatea persoanelor peste 40 de ani care dezvoltă un episod de moarte subită – resuscitată sau nu – au o boală coronară aterosclerotică extensivă. Incidența acesteia variază în diferite statistici, dar este constant semnalată în procente de peste 70%. Aproximativ 20% din morțile subite cardiace sunt produse de alte afecțiuni cardiace, iar la 5–10% nu se găsesc elemente de boală organică subiacentă la examenul necropsic. Pentru aceste situații se admite existența unor tulburări electrofiziologice primare care explică morțile subite cardiace fără substrat organic evident.

Studiile epidemiologice au demonstrat că aprox. 50% din decesele care se produc la coronarieni cunoscuți – IM A, IM vechi, angină instabilă sau stabilă – se prezintă ca morți subite. Pe de altă parte moartea subită este evenimentul inițial și unic la aproximativ 20% din cazurile de ateroscleroză coronară extensivă, care anterior nu aveau vreo manifestare clinică de boală coronară sau cardiacă. Pentru acest ultim aspect se mai folosește și termenul de oprire cardiacă primară – în sensul definit de experți ai Societății Internaționale de

Cardiologie şi ai Federaţiei de Cardiologie. Rezultă astfel că atât cardiopatia ischemică dureroasă, cât şi cea nedureroasă, sunt corelate cu riscul morţii subite.

Datele morfologice atestă că majoritatea persoanelor cu vârsta între 25 şi 45 ani şi care decedează subit, au ateroscleroză coronară extensivă; aceste elemente sunt şi mai pregnante după 45 ani, conform studiilor angiografice şi necropsice. La 60–80% din supravieţuitorii unei opriri cardiace în afara spitalului, s-au găsit pe studii angiografice stenoze critice de peste 70%, pe două sau mai multe artere coronare; aproape 50% din aceşti pacienţi aveau boală trivasculară semnificativă. Ca şi în studiile angiografice, cercetările anatomice au atestat că stenoza arterei descendente anterioare („artera morţii") este aproape constantă. Tipul de leziuni coronare găsite variază de la stenoză coronară fixă – cu sau fără ocluzie coronară completă – până la leziuni de aterom fisurate sau ulcerate. Întinderea aterosclerozei coronare la persoanele care decedează subit este semnificativ mai mare decât la persoanele cu angină pectorală sau cu IM vechi sau la cele care decedează subit prin alte cauze.

Infarctul de miocard acut, ca leziune histologică evidentă nu este prezent decât la mai puţin de 30% din morţile subite coronariene. Cu toate că asociaţia moarte subită – IM A este relativ rară, aproximativ 50% din morţile subite coronariene au un IM în antecedente, dovedit prin istoric, electrocardiografie sau examen anatomic.

Moartea subită coronară se produce – în marea majoritate a cazurilor, printr-un mecanism ischemic care induce aritmii ventriculare cu evoluţie fatală. O mică parte din aceste tipuri de morţi subite se produc şi printr-o cauză nearitmică – de exemplu disociaţie electromecanică.

Relaţiile între ischemia miocardică şi aritmii este dovedită de cercetări experimentale, electrofiziologice şi terapeutice (vezi şi capitolul „Cardiopatia ischemică. Probleme generale"). Mecanismele aritmogene sunt operative atât în condiţii de ischemie miocardică tranzitorie – cu dureri sau silenţioasă – cât şi în condiţii de ischemie severă sau necroză miocardică.

Tipurile de aritmii asociate cu moartea subită sunt cunoscute pe baza monitorizărilor continui: cea mai frecventă aritmie este fibrilaţia ventriculară apărută după un episod de tahicardie sau flutter ventricular (62% din cazuri); urmează ca frecvenţă: bradiaritmii (17%), torsada vârfurilor (13%) şi FV primară (8%). Rezultă astfel că peste 80% din morţile subite sunt datorate tahiaritmiilor ventriculare.

Riscul de moarte subită la bolnavii cu cardiopatie ischemică este mult crescut la câteva grupe de pacienţi: supravieţuitorii unei opriri cardiace, în afara spitalului, resuscitaţi; persoanele care au în antecedente infarct – în special dacă au ischemie activă sau reziduală (la teste de provocare), disfuncţie ventriculară sau aritmii ventriculare complexe; bolnavii cu cardiomiopatie ischemică (şi evident disfuncţie ventriculară); aritmiile ventriculare repetitive la persoane cu factori de risc coronarian multipli, prezumate de cauza ischemică.

Din grupele menţionate o remarcă specială trebuie făcută asupra supravieţuitorilor unei opriri cardiace resuscitate în afara spitalului. Toate studiile remarcă o rată crescută a recurenţei episoadelor, între 22–28% în primele 3 luni, 30% la 1 an şi 45% la 2 ani. Recurenţa precoce reflectă ischemia activă şi instabilitatea electrică. Din acest grup total recurenţa este mult mai frecventă

(aprox. 31% la un an) în cazul absenței IM A în timpul opriri cardiace, decât atunci când acest episod se asociază cu IM A (aprox. 5% la un an).

De asemenea aritmiile ventriculare complexe sunt extrem de frecvente (84%) la pacienții cu oprire cardiacă resuscitați și fără IM A, sugerând faptul că instabilitatea electrică – indusă de ischemie – este atât acută cât și cronică. Riscul foarte ridicat de recurență a morții subite, face ca acest grup de pacienți să fie primii care au indicație de intervenție profilactică – farmacologică sau defibrilator implantabil.

Aprecierea riscului de moarte subită la coronarieni este legată la aplicarea unor **măsuri profilactice**. Acest risc este în medie de 5% pe an la sechelarii de IM (cu variații mari legate, în primul rând, de existența disfuncției ventriculare și aritmiilor complexe), de aprox. 2% la bolnavii cu angină stabilă și sub 0,2% la subiecții aparent sănătoși. La coronarienii simptomatici și care dezvoltă un episod de moarte subită, este foarte probabil ca ischemia silențioasă, cu modificări ST tranzitorii, să preceadă aritmiile fatale. Rolul ischemiei silențioase în producerea morții subite nu este încă pe deplin probat.

Prevenirea morții subite coronariene este legată de identificarea persoanelor cu risc crescut. Identificarea acestei grupe de risc se poate face prin explorări, de complexitate variată (vezi capitolul „Moartea subită cardiacă"). Tratamentul profilactic include tratamentul de bază al cardiopatiei ischemice și droguri antiaritmice. Antiaritmicele din clasa I s-au dovedit a crește riscul de moarte subită, prin acțiunea lor proaritmică. Rezultate semnificative s-au obținut prin beta blocante (fără activitate simpatomimetică intrinsecă) și parțial prin amiodaron. Implantarea defibrilatorului intern reprezintă astăzi cel mai eficient mijloc de prevenție și tratament. De asemenea terapia de revascularizare, în cazurile selecționate, scade riscul morții subite.

D. ISCHEMIA MIOCARDICĂ SILENȚIOASĂ

Definiție. Ischemia miocardică silențioasă este o formă de ischemie miocardică acută, tranzitorie, asimptomatică – în absența anginei pectorale sau a unor echivalențe de angină, demonstrabilă prin investigații paraclinice. Termenul desemnează deci episoade de ischemie clinic inaparente.

Clasificare. Tipuri clinice. Ischemia silențioasă poate apărea izolată – ca singura expresie a unei afecțiuni coronare – sau asociată cu orice alte forme de cardiopatie ischemică. În funcție de acestea au fost sistematizate 3 tipuri de ischemie silențioasă (P. Cohn): tipul 1 – ischemie tranzitorie la persoane complet asimptomatice; tipul 2 – ischemie tranzitorie post infarct miocardic; tipul 3 – ischemie tranzitorie la bolnavi cu angină pectorală, stabilă sau instabilă.

În afara acestor tipuri „clasice" ischemia silențioasă se întâlnește la persoanele care au suferit o intervenție de revascularizare (angioplastie coronară, *by pass* aortocoronarian) sau la supraviețuitorii după un episod de moarte subită coronariană.

Tipul 1 este în general o descoperire întâmplătoare la persoane care efectuează un test de detectare a ischemiei miocardice în cadrul unui bilanț de sănătate. Prevalența tipului 1 este foarte dificil de apreciat, dar studii de depistare activă – inclusiv verificări angiografice coronariene, par să indice o prevalență între 2 și 5% la bărbații peste 40 ani.

Tipul 2 se întâlneşte la aproximativ 1/3 din supravieţuitorii unui infarct miocardic, dintre care o jumătate au numai episoade ischemice silenţioase, iar ceilalţi atât episoade dureroase cât şi silenţioase. Ischemia tranzitorie post infarct este mai frecventă în primele zile şi în perioada acută decât în convalescenţă. Metoda optimă de decelare o reprezintă monitorizarea Holter pentru analiza de ST.

Tipul 3 se întâlneşte la aproape 80% din bolnavii cu angină stabilă sau instabilă; aceştia asociază astfel ischemia silenţioasă şi ischemie cu dureri. Proporţia episoadelor silenţioase şi dureroase este variabilă între bolnavi, dar majoritatea episoadelor ischemice (75–80%) sunt silenţioase. La acelaşi bolnav episoadele nedureroase corespund unor perioade ischemice mai scurte şi cu tahicardizare mai redusă (obiectivate prin monitorizarea ECG continuă). Există însă suprapuneri importante între caracterele episoadelor dureroase şi silenţioase, ceea ce presupune existenţa şi a unei variaţii în pragul de percepţie a durerii în patogenia acestor episoade.

Diagnosticul ischemiei silenţioase se face prin evidenţierea elementelor de ischemie la explorări neinvazive sau foarte rar invazive.

Monitorizarea ambulatorie a electrocardiogramei (Holter) reprezintă metoda curent folosită pentru diagnostic. Pentru a fi etichetate drept indicatori de ischemie, subdenivelările de ST trebuie să fie ≥1 mm şi să aibă o durată de cel puţin 1 minut, iar după alţi cercetători minim 3 minute. Înregistrarea Holter poate identifica de asemenea variaţiile circadiene ale modificărilor ischemice indolore.

Electrocardiograma de efort la persoane asimptomatice este o metodă mediocră de identificare a ischemiei „provocate“, având în vedere proporţia mare de teste fals pozitive la acest grup populaţional. După verificări arteriografice, din trei pacienţi total asimptomatici care au probă de efort pozitivă cu subdecalaj de ST, unul singur ar avea leziuni coronare semnificative. În schimb, proba de efort are o semnificaţie diagnostică majoră în diagnosticul ischemiei silenţioase la un coronarian cunoscut.

Indiferent dacă ischemia silenţioasă este descoperită la monitorizarea Holter sau la electrocardiograma de efort, ischemia suspectată trebuie confirmată printr-o altă explorare (scintigramă miocardică, tomografie prin emisie de pozitroni, chiar coronarografie), mai ales dacă ischemia silenţioasă apare în contextul unor factori de prognostic nefavorabili.

Problemele patogenice pe care la ridică ischemia silenţioasă sunt în primul rând cele legate de relaţia ischemie-durere, iar în al doilea rând de particularităţile fiziopatologice ale ischemiei propriu-zise.

Relaţia ischemie-durere a fost în general enunţată anterior. Se consideră că în ischemia silenţioasă durata episoadelor ischemice şi mărimea zonei miocardice ischemiate ar fi mai mici decât în ischemia cu dureri, dar aceste elemente nu sunt constante. Scăderea pragului de percepţie al durerii reprezintă o altă explicaţie, cel puţin la un grup de pacienţi.

Modificările fiziopatologice din ischemia silenţioasă faţă de cea dureroasă comportă unele nuanţe. Frecvenţa cardiacă la debutul ischemiei silenţioase este mai mic, sugerând că o creştere a tonusului vascular ar contribui cel puţin la unele episoade ischemice. Modificările funcţiei VS în ischemia silenţioasă sunt însă identice cu cele din ischemia cu dureri (scăderea FE, creşterea presiunii telediastolice ventriculare). Măsurarea perfuziei cu rubidium 82 PET arată „descreştere“ în ischemia spontană, testul de efort sau testul la rece.

Prognosticul ischemiei silențioase comportă multiple variabile.

La pacienții total asimptomatici (tip 1) prognosticul apare identic cu cel observat în angina de piept. Riscul de a dezvolta în următorii 5–10 ani o angină de piept variază între 20 și 42% și riscul de infarct miocardic între 6 și 26%.

Pentru alte categorii de bolnavi coronarieni, ischemia silențioasă identifică subgrupe de bolnavi cu prognostic relativ sever. Astfel, bolnavii convalescenți după un infarct miocardic au o mortalitate de aproximativ 27% în primul an, dacă se evidențiază ischemie silențioasă, față de 2–5% dacă aceasta nu este prezentă. Ischemia silențioasă în angina pectorală, și mai ales în angina instabilă, indică de asemenea un prognostic rezervat, proporțional cu durata cumulativă a episoadelor ischemice și morfologia coronară.

Tratamentul ischemiei silențioase este cel general al cardiopatiei ischemice, cu mențiunea nuanțării sale în raport cu tipul clinic al acesteia. În prima linie se vor folosi mijloace de control al factorilor de risc, a căror eficiență a fost dovedită și de studiul MRFIT. În linia a 2-a se situează tratamentul antiagregant plachetar și beta blocantele; restul de medicație antiischemică se va folosi în special la pacienții care asociază ischemie indoloră la o formă de boală ischemică dureroasă.

În general atât tratamentul medical cât și cel chirurgical trebuie să țină seama de „sarcina ischemică totală", care este determinantul major al evoluției. prognosticului și tratamentului cardiopatiei ischemice. Tratamentul de revascularizare își găsește indicații în special în tipul 2 și 3 de ischemie silențioasă, în raport cu datele coronarografice și de evaluare a funcției ventriculare stângi.

E. ISCHEMIA MIOCARDICĂ CRONICĂ ELECTROCARDIOGRAFICĂ

Această formă de cardiopatie ischemică nedureroasă, grupează persoanele aparent sănătoase, asimptomatice, la care examenul electrocardiografic evidențiază modificări electrocardiografice stabile, sugestive de ischemie miocardică. Întrucât astfel de modificări ECG se întâlnesc cu oarecare frecvență la persoane peste 40 ani, cu sau fără factori de risc coronarieni, precizarea originii lor ischemice este de importanță practică majoră.

Evidențierea semnelor electrice ale unui infarct miocardic vechi, la o persoană fără antecedente sugestive delimitează o primă categorie. Dintre toți bolnavii diagnosticați cu infarct miocardic prin urmărire activă în studiile Framingham și MRFIT, la 25% evidențierea acestuia a fost numai electrocardiografică. Reluarea anamnezei arată ca în cel puțin jumătate din cazuri, evoluția a fost strict asimptomatică. Infarctul miocardic asimptomatic (silențios) apare practic exclusiv la bolnavi neanginoși, ceea ce sugerează o alterare a mecanismului de percepție a durerii.

Infarctul vechi ignorat se recunoaște de obicei prin prezența unei unde Q patologice; există însă și unde Q nepatologice (poziționale) sau unde Q patologice care apar în alte condiții decât infarctul (cardiomiopatie hipertrofică, amiloidoză). O parte din infarctele vechi nu se recunosc pe ECG, fie pentru că au evoluat ca infarcte non Q, fie că unda Q a dispărut în lunile și anii următori accidentului acut.

Infarctele vechi silențioase pot evolua în timp ca o cardiomiopatie ischemică.

O a doua categorie o reprezintă persoanele asimptomatice, la care se evidențiază modificări de repolarizare, mai ales dacă acestea sunt de tipul subdenivelărilor orizontale sau descedente ale segmentului (ST >1 mm) și/sau unde T negative. Aceste modificări electrocardiografice sunt nespecifice pentru ischemie, putând să apară în multe alte situații (tabelul III).

TABELUL III

Cauze neischemice ale modificărilor de repolarizare

1. Subdenivelări ST
   - Tahicardie pe cord sănătos
   - Distonii vegetative
   - Medicamentoase (digoxin, chinidină)
   - Tulburări electrolitice
   - Hipertrofie ventriculară stângă
   - Pericardite
   - Miocardite
   - Cardiomiopatii
2. Supradenivelări ST
   - Vagotonie
   - Variantă a normalului (repolarizare precoce)
   - Hipotermie
   - Hiperkaliemie
   - Pericardită acută
3. Unda T negativă
   - Variante normale poziționale (D III, V_{1-2})
   - Posthiperventilație
   - Postprandial
   - Ortostatic
   - Hipokaliemie
   - Hipertrofie ventriculară stângă
   - Cord pulmonar acut
   - Pericardită, miocardită
   - Boli acute abdominale (colecistită, pancreatită)
4. Unda T ascuțită, simetrică
   - Indivizi tineri, sănătoși
   - Vagotonie
   - Hiperkaliemie
   - Pericardită acută
   - Leziuni cerebrale acute

Dată fiind multitudinea de posibilități etiologice în geneza modificărilor de fază terminală și dată fiind posibilitatea apariției acestor modificări la persoane sănătoase, diagnosticul de cardiopatie ischemică la o persoană asimptomatică cu modificări electrocardiografice presupune extremă circumspecție. O primă etapă în interpretarea anomaliilor ECG o reprezintă identificarea unor alte cauze, neischemie; o a doua etapă o reprezintă identificarea factorilor de risc coronarieni. Prezența unor asemenea modificări ECG la persoane cu risc statistic mic de ischemie (de ex. femei sub 40–45 ani, persoane fără factori de risc cardiovascular) este probabil nesemnificativă pentru ischemie și nu permite susținerea acestui diagnostic. Prezența acelorași modificări la persoane cu risc crescut trebuie interpretată ca foarte probabil ischemică. În ambele situații, pentru precizarea originii ischemice sau neischemice a modificărilor ECG

suspecte, se impune o explorare suplimentară prin metode neinvazive (test de efort, evaluare Holter, explorare izotropică). Gradarea explorării este stabilită pe baza datelor clinice.

Prezența modificărilor electrocardiografice de fază terminală, la o persoană asimptomatică, comportă un risc crescut de apariție a unei forme de cardiopatie ischemică dureroasă. Urmărirea periodică clinică şi cel puțin electrocardiografică este necesară, în special la persoanele cu factori de risc prezenți.

Pentru această formă de cardiopatie ischemică se pot indica măsuri terapeutice generale: exerciții fizice, controlul factorilor de risc, dacă sunt prezenți (dislipidemia, HTA, fumatul, diabetul zaharat etc), medicație antiagregantă plachetară şi eventual betablocante. Medicația antiischemică (nitrați, blocante de calciu) nu are o eficiență dovedită în aceste condiții.

CAPITOLUL XIX

MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Prof. dr. AL. CÂMPEANU, Prof. dr. L. GHERASIM

Definiţie. Moartea subită este definită ca moarte naturală, rapidă şi neaşteptată, care apare în prima oră de la debutul simptomelor unei boli la persoane cu boli cunoscute sau necunoscute. *Moartea subită cardiacă,* de departe cea mai frecventă, este definită ca „moarte naturală, rapidă şi neaşteptată, care apare în prima oră de la debutul simptomelor unei boli cardiace la persoane cu boli cardiace cunoscute sau necunoscute".

Termenul de „moarte subită" reflectă, de fapt, oprirea bruscă a funcţiei cardiace (*oprirea cardiacă*) şi apariţia morţii clinice, care pot fi reversibile dacă se intervine înaintea opririi definitive a funcţiei cerebrale (*moartea cerebrală*) şi a celorlalte funcţii vitale (*moartea biologică*). Moartea subită poate apărea la oameni aparent sănătoşi, la care poate să fie prima şi singura manifestare a unei boli (în special în boala cardiacă ischemică) sau poate să apară în evoluţia unei boli cu potenţial letal într-un moment neaşteptat, în raport cu starea de echilibru a bolii (infarct miocardic, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, boli congenitale de cord etc.) Nu sunt incluse în acest cadru „*morţile instantanee*", care apar rapid şi numai aparent surprinzător în evoluţia unor boli severe în care decesul este previzibil (cancer, ciroză hepatică etc.), sau a unor stări de dezechilibru biologic sau hemodinamic (insuficienţe respiratorii, cardiace, renale, hepatice etc.). Sunt excluse morţile violente care apar ca urmare a accidentelor, traumatismelor sau prin intervenţia unor factori fizici.

În definirea morții subite nu există un consens în ceea ce privește relațiile de timp între momentul debutului unei boli și a unor tulburări fiziopatologice care duc la oprirea cordului și apariția morții subite (1 oră, 2 ore, 6 ore, 24 ore), dar în ultimii ani s-au încadrat în morțile subite, numai decesele care apar în prima oră de la debutul bolii care a produs oprirea cardiacă și moartea clinică.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența anuală a morții subite în populația generală este de 1–2/1 000 persoane. Incidența este de 10 ori mai mare la cei cu risc coronarian crescut. Moartea subită determină aproximativ 50% din decesele cardiovasculare și 13–30% din mortalitatea generală; ea constituie principala cauză de deces la vârste între 20–65 ani, dar există două vârfuri ale incidenței, unul la copiii între 0–6 luni și al doilea între 45–75 ani. La vârste sub 45 ani, frecvența morții subite este sub 1 la 1 000 persoane pe an, dublându-se în fiecare decadă până la 70 ani. După 70 ani, incidența morții subite scade. Moartea subită este mai frecventă la bărbați (3:1–6:1). Incidența morții subite este mai mare în țările industrializate (30 decese la 1 milion de persoane în S.U.A.), decât în cele în curs de dezvoltare sau subdezvoltate (1,5 cazuri la 1 milion persoane în China).

Peste 65% dintre morțile subite apar în afara spitalului: 44,7% la domiciliu, 22–35,2% în timpul transportului, 8,5% pe drumuri publice și 1,5% la locul de muncă.

Morțile subite au distribuție circadiană, apărând mai frecvent în primele ore ale zile (6,00–10,00).

CAUZELE MORȚII SUBITE

Cunoașterea cauzelor morții subite este foarte importantă pentru realizarea unui program profilactic eficace. Bolile cardio-vasculare ocupă primul loc, dar și bolile pleuro-pulmonare și neurologice, dezechilibre hidroelectrolitice și acido-bazice, medicamente și consumul excesiv de alcool pot determina apariția morții subite (tabelul I).

TABELUL I

Cauzele morților subite

1. Boli cardiace:	– peste 80% din cazuri – boala cardiacă ischemică – cardiomiopatii – valvulopatii – boli congenitale – tamponada cardiacă – sindromul intervalului Q–T prelungit
2. Boli pulmonare:	– hipertensiunea arterială primară – cordul pulmonar acut – trombembolismul pulmonar masiv – cordul pulmonar cronic – astmul bronșic (status astmaticus, terapia cu stimulante betaadrenergice)

3. Boli extracardiace:	– disecția de aortă – hemoragii cerebrale – meningoencefalite
4. Cauze medicamentoase:	– digitala – antiaritmice – antidepresive triciclice – fenotiazine
5. Cauze metabolice:	– hipopotasemia – hipomagneziemia – hiperpotasemia – hipercalcemia
6. Alte cauze:	– consumul acut de alcool

Bolile cardiace produc 80% din totalul morților subite. Boli ale arterelor coronare, valvulopatii, cardiomiopatii, boli congenitale de cord, sindromul WPW, sindromul intervalului QT alungit și alte boli cardiace sunt la originea marii majorități a morților subite (tabelul II).

TABELUL II

Bolile cardiovasculare în care apare moartea subită cardiacă

Boala cardiacă ischemică
- Ateroscleroză
- Boli infecțioase (sifilis)
- Tulburări inflamatorii (vasculită reumatică)
- Anomalii congenitale
- Embolii coronariene
- Anevrisme ale arterelor coronare

Boli valvulare
- Prolapsul valvei mitrale
- Stenoza aortică

Cardiomiopatii și miocardite
- Idiopatice
- Cardiomiopatia hipertrofică
- Boli infecțioase
- Sarcoidoza
- Amiloidoza
- Distrofii musculare
- Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Interval Q–T alungit
- Idiopatic
- Congenital
- Medicamentos

Anomalii metabolice
- Hiperkaliemia sau hipokaliemia
- Hipomagneziemia
- Hiper- sau hipocalcemia
- Creșterea nivelului catecolaminelor

Boli cardiace congenitale
- Hipertensiunea pulmonară primară
- Tetralogia Fallot
- Bloc atrio-ventricular
- Anomalia Ebstein cardiacă

Medicamente
Agenți antiaritmici
Antidepresive
Tranchilizante majore
Tumori cardiace
Sindrom Wolff-Parkinson-White
Boli cardiace inaparente

Boala cardiacă ischemică și consecințele acesteia sunt implicate în apariția morții subite la peste 80% dintre morțile subite cardiace. Moartea subită poate fi prima manifestare a bolii cardiace ischemice la 20–33% dintre bolnavi, în special la cei cu vârste între 20–44 ani. La bolnavii simptomatici moartea subită este precedată de manifestări de angor pectoris sau infarct miocardic. Angina pectorală stabilă este prezentă înainte de apariția morții subite la 50%, iar angina instabilă la 10% din cazuri. Antecedentele de infarct miocardic sunt evidențiate la 74% dintre cei care mor subit și reprezintă cel mai important indice prognostic pentru apariția morții subite. Riscul morții subite este semnificativ mai mare la cei care au angor post infarct, aritmii ventriculare, tulburări de conducere și insuficiență cardiacă. Majoritatea bolnavilor au leziuni aterosclerotice extensive și severe ale arterelor coronare. Acestea sunt mai importante la bolnavii care înaintea episodului de oprire cardiacă sunt simptomatici.

Anomaliile congenitale sau anevrismele arterelor coronare, emboliile și arteritele coronariene se pot găsi rarerori la originea morții subite.

Stenoza aortică valvulară. Moartea subită este o complicație frecventă a stenozelor aortice severe, fiind prima manifestare a bolii la 5% din cazuri. Incidența morții subite este mai mare (20%) la bolnavii care au angină pectorală, insuficiență cardiacă sau sincopă și este a doua cauză de deces (21% din cazuri) după tratamentul chirurgical al stenozelor aortice. Moartea subită este cel mai adesea determinată de apariția unei aritmii grave (FV, TV, oprire sinusală, bloc AV avansat, ritm idioventricular).

Prolapsul de valvă mitrală este o boală benignă, frecventă, în care moartea subită apare la aproximativ 1% din cazuri (0–2%). Se apreciază că anual prolapsul de valvă mitrală determină o moarte subită la 100 morți subite coronariene. Oprirea cardiacă este probabil în relație cu dezvoltarea unei aritmii ventriculare. Apariția tahiaritmiilor ventriculare este frecventă la femei, la bolnavii care prezintă sincope și extrasistole ventriculare complexe, la cei cu modificări electrocardiografice (subdenivelarea segmentului ST și alungirea intervalului QT) și ecocardiografice (îngroșări ale valvelor mitrale). Incidența morții subite este mai mare la cei care au prolaps și insuficiență mitrală. Mecanismul morții subite nu este clar, fiind probabil rezultatul modificării depresiei refractarității și excitabilității miocardului ca urmare a asocierii unui proces miopatic (degenerescență celulară și fibroză interstițială, prelungirea intervalului QT, anomalii ale arterelor coronare și spasme reflexe ale arterelor coronariene).

Cardiomiopatiile sunt cea mai frecventă cauză (1–16%) a morților subite care nu sunt produse de infarctul miocardic sau alte forme de boală cardiacă ischemică. Cardiomiopatiile dilatative, infiltrative, toxice, infecțioase, hipertrofice obstructive sau neobstructive și displazia aritmogenă a ventriculului drept pot produce morți subite cu o frecvență variabilă.

Cardiomiopatia dilatativă a fost observată la 7–23% dintre morțile subite necoronariene care apar în afara spitalului. Moartea subită este atribuită insuficienței cardiace (50% din cazuri) sau aritmiilor ventriculare. Blocantele beta-adrenergice și amiodarona, care au efecte antiaritmice și hemodinamice complexe, reduc incidența morții subite.

Miocarditele, în special cele virale sau reumatismale, pot produce morți subite la tineri, atât în faza acută și la distanță, după aparenta vindecare a bolii.

În cardiomiopatiile hipetrofice obstructive sau neobstructive moartea subită apare la 14–16% din cazuri, fiind principala cauză de deces (33–64% din decese). Morțile subite produse de cardiomiopatiile hipertrofice au frecvent distribuție familială, fiind evidențiate la mai mulți membrii ai unor familii. Mecanismul de apariție a opririi cardiace poate fi: hemodinamic (scăderea debitului cardiac ca urmare a obstrucției subvalvulare a camerei de ejecție a VS în sistolă) sau aritmic (FV). Parametrii hemodinamici nu sunt în relație directă cu apariția morții subite. Principalul mecanism al opririi cardiace este FV. Aritmii ventriculare (extrasistole cuplate, tahicardii ventriculare) sunt prezente la 23–39% dintre bolnavi. Prezența TV crește riscul morții subite de 8 ori (de la 3% la cei fără tahicardii la 24% la cei cu episoade repetitive). Dezorganizarea celulelor miocardice hipertrofiate și fibroza interstițială creează condiții aritmogene și apariția FV.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept determină morți subite la copii și tineri. Transformarea fibrogrăsoasă a pereților VD creează condiții aritmogene, de apariție a TV și FV. Boala poate fi asimptomatică, dar în cele mai multe cazuri bolnavii prezintă palpitații, sincope și moarte subită. Efortul fizic favorizează apariția tahiaritmiilor ventriculare și a morții subite. Studii electrofiziologice intracavitare permit evidențierea mecanismului aritmiilor ventriculare și localizarea zonelor aritmogene.

Bolile congenitale de cord determină rareori morți subite. Acestea apar în stenozele aortice congenitale, sindromul Eisenmenger, după tratamentul chirurgical al tetralogiei Fallot, transpoziția vaselor mari și canalul atrio-ventricular comun.

Tulburări electrofiziologice primare. Sincopa și moartea subită pot apărea la persoane fără anomalii cardiace structurale. Aritmiile ventriculare primare, sindromul QT prelungit și sindromul de preexcitație (sindromul WPW și LGL) produc 2–12% dintre morțile subite care apar în afara spitalului printr-un mecanism aritmic (FV).

Sindromul intervalului QT prelungit este o tulburare funcțională congenitală sau dobândită în relația cu existența unor influențe simpatice cardiace anormale. Prelungirea peste 440 msec. a intervalului QT corectat sau prezența unor unde U gigante (intervalul QT–U prelungit) sunt în relație directă cu apariția sincopelor și a morții subite. Formele congenitale sunt asociate cu surditate (sindromul Jerwall-Lange-Nielsen) și sunt transmise autosomal recesiv, sau fără surditate (sindromul Romano-Ward) și sunt transmise autosomal dominant. Patogenia anomaliilor de repolarizare ventriculară care duce la prelungirea intervalului QT este necunoscută, dar cele mai multe studii sugerează faptul că tulburări ale sistemului nervos simpatic sunt esențiale. Creșterea activității simpatice (efort fizic, emoții, teamă) alungește intervalul QT și perioada vulnerabilă, scade pragul de fibrilație și precipită apariția FV. Procese degenerative ale țesutului de conducere ale nodului sinusal, atrioventricular și ale nervilor cardiaci au fost evidențiate la examenul anatomopatologic. Leziunile degenerative focale ale nervilor simpatici

ventriculari sunt implicate în dezvoltarea repolarizării anormale ale miocardului. Alungirea intervalului QT apare ca urmare a unei asimetrii a activității nervilor simpatici cardiaci, cu predominanță a nervilor simpatici stângi. Ablația ganglionului stelat drept sau stimularea celui stâng prelungesc intervalul QT, scad pragul de fibrilație și cresc excitabilitatea miocardului ventricular. Inbalanța activității simpatice explică ineficiența terapiei cu blocante-adrenergice în prevenirea sincopelor și a morții subite la acești bolnavi.

Prelungirea intervalului QT poate fi dată de medicamente, tulburări hidroelectrolitice, substanțe toxice, leziuni ale sistemului nervos central și hipotermie.

Sindromul de preexcitație (sindromul WPW și LGL), considerat mult timp ca o condiție bengină, poate determina uneori moarte subită. Existența conexiunilor atrioventriculare cu perioade refractare scurte favorizează excitarea neomogenă a miocardului ventricular și apariția FV. Tratamentul FA cu verapamil sau digoxin scurtează refractaritatea căilor accesorii și favorizează apariția FV. Evidențierea bolnavilor cu risc de apariție a morții subite este dificilă, testul cu izoproterenol nepermițând evidențierea bolnavilor cu risc crescut.

Medicamentele antidepresive, triciclice, fenotiazinele, substanțele antiaritmice din clasa I și amiodarona, administrate în doze terapeutice alungesc intervalul QT. Chinidina determină apariția tahicardiilor ventriculare (torsada vârfurilor) și FV la 4–6% din cazuri. Sincopele apar, de obicei, la bolnavi tratați cu chinidină pentru TV nesusținute sau FA, mulți primind concomitent preparate digitalice. Sincopa apare în primele 24 ore la 20% din cazuri și în doze de sub 1 g/24 ore la 75% din cazuri. Efectele proaritmice ale chinidinei și ale altor substanțe antiaritmice nu sunt în relație cu creșterea tonusului simpatc. Ele apar ca urmare a accentuării anomaliilor de repolarizare, alungirii duratei potențialului de acțiune și apariției depolarizărilor postpotențiale. Din acest motiv TV și FV care apar ca urmare a administrării unor substanțe antiaritmice se tratează cu izoprenalină și săruri de magneziu, care scurtează durata potențialului de acțiune.

Tulburările hidroelectrolitice, în special hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia pot prelungi durata intervalului QT și cresc riscul morții subite. Tulburările electrolitice au importante efecte asupra formării potențialelor de acțiune și conducerii stimulilor și creează condiții aritmogene, în special la bolnavii cu boli cardiace care sunt tratați cu antiaritmice sau substanțe digitalice.

Bolile pulmonare pot determina aproximativ 1% din totalul morților subite. Tromboembolismul pulmonar masiv, hipertensiunea pulmonară primară sau secundară, tratamentul astmului bronșic cu substanțe beta-simpaticomimetice, pneumotoraxul spontan pot produce, reflex sau prin scăderea fluxului sanguin, oprirea cardiacă. Mecanismul de apariție a acesteia este de obicei disociația electromecanică.

Consumul acut de alcool („*holiday heart syndrom*") determină apariția unor aritmii atriale și ventriculare și poate produce uneori moartea subită, probabil ca urmare a creșterii activității simpatice adrenergice cardiace.

FACTORII DE RISC AI MORȚII SUBITE CARDIACE

Riscul apariției morții subite la persoane cu boli cunoscute sau necunoscute este în relație cu prezența unor factori biologici (vârstă, sex, ereditate), patologici (boală cardiacă ischemică multivasculară, insuficiență cardiacă etc.), funcționali

(imbalanța tonusului vegetativ autonom, hipercatecolamine), psiho-sociali (fumat, consum de alcool, status social, nivel educațional scăzut) (tabelul III).

TABELUL III

Factorii de risc ai apariției morții subite cardiace

A) Factori majori:	– Disfuncția ventriculară – FE<40%
	– Numărul și localizarea stenozelor arterelor coronare
	– Tulburări de ritm ventriculare complexe
	– Anomalii în controlul neuro-humoral al funcției cardiace
B) Alți factori:	– Vârsta
	– Sexul B/F=3/1–7/1
	– Ereditate: – Sindrom WPW
	– Sindrom Q–T alungit
	– Cardiomiopatii hipertrofice
	– Capacitate vitală scăzută
	– Hematocrit crescut (la femei)
	– Creșterea în greutate (la femei)
	– Hipercolesterolemia
	– Hipertensiunea arterială
	– Fumatul
	– Tulburări de conducere intraventriculare
	– Consumul crescut de alcool
	– Factori psiho-sociali

Riscul apariției morții subite cardiace este esențial determinat de: 1) întinderea leziunilor miocardice care diminuează funcția cardiacă, 2) numărul și localizarea obstrucțiilor arterelor coronare, 3) prezența și severitatea tulburărilor de ritm cardiac, 4) anomalii în controlul neurohumoral al funcției cardiace.

Insuficiența ventriculară stângă (disfuncția ventriculară) este cel mai puternic predictor al morții subite, în special la bolnavii cu boală cardiacă ischemică. Scăderea FE a VS sub 30% constituie factorul de risc independent cel mai puternic care anunță posibilitatea apariției morții subite. Disfuncția ventriculară stângă constituie un factor de risc independent al morții subite post-infarct miocardic. În primul an post-infarct miocardic, bolnavii cu FE sub 20% au o mortalitate de 45%, în timp ce cei cu FE mai mare de 40% au o mortalitate de 4%.

Aritmiile ventriculare complexe au o relație puternică cu riscul morții subite, dar apariția acesteia este favorizată de frecvența și complexitatea aritmiilor ventriculare. Extrasistolele ventriculare cu o frecvență de peste 10 bătăi/oră, multiforme, bigeminate, repetitive, precoce (fenomenul R pe T – clasele III – V din clasificarea Lown) și TV nesusținute anunță riscul apariției morții aritmice (FV). Aritmii ventriculare complexe au fost evidențiate prin înregistrări Holter la 75% dintre bolnavii care au murit subit în primul an post-infarct miocardic. În primii 5 ani post-infarct miocardic incidența morții subite este 2,6 ori mai mare la bolnavii care au aritmii ventriculare complexe. Extrasistolele ventriculare precoce (fenomenul R pe T) și TV conferă un risc crescut de apariție a morții subite (25%) comparativ cu cei care au alte tipuri de extrasistole ventriculare (13%) sau nu au aritmii ventriculare (6%). Nu toate studiile au evidențiat o corelație între riscul morții subite și extrasistolele ventriculare complexe. Deși aritmiile ventriculare complexe sunt considerate un factor de risc independent

al morții subite, suprimarea medicamentoasă a aritmiilor ventriculare cu substanțe antiaritmice uzuale (clasa I) nu este urmată de reducerea incidenței morții subite (studiul CAST). Aceasta sugerează că mecanismul morții subite este mai complex, interferându-se și alți factori (insuficiența cardiacă, modificări structurale cardiace, modificări neuro-vegetative). În ultimii ani, Bigger face o clasificare prognostică a aritmiilor ventriculare (benigne, potențial maligne, maligne) luând în considerare funcția cardiacă, etiologia bolii și modificările structurale cardiace (tabelul IV). Asocierea la aritmiile ventriculare a disfuncției ventriculare stângi crește semnificativ riscul apariției morții subite (moartea subită apare la 12% din cei cu disfuncție ventriculară stângă și aritmii ventriculare și la 1,6% din cei fără unul din acești factori – studiul MILIS).

TABELUL IV

Clasificarea în funcție de prognostic a aritmiilor ventriculare

	Benigne	*Potențial maligne*	*Maligne*
Risc de moarte subită	foarte scăzut	scăzut sau moderat	mare
Prezentare clinică	palpitații detectate prin examen de rutină	palpitații detectate prin examen de rutină sau screening	palpitații, sincopă, stop cardiac
Afecțiune cardiacă	frecvent absentă	prezentă	prezentă
Cicatrice cardiacă și/sau hipertrofie	absente	prezente	prezente
Fracția de ejecție a ventriculului stâng	normală	joasă sau foarte joasă	joasă sau foarte joasă
Frecvența depolarizărilor ventriculare premature	mică sau moderată	moderată sau mare	moderată sau mare
Tahicardia ventriculară susținută	absentă	absentă	prezentă
Efecte hemodinamice ale aritmiei	absente	absente sau moderate	moderate sau severe

Perturbarea controlului neurohumoral al activității cardiace favorizează apariția morții subite, a aritmiilor ventriculare și a insuficienței cardiace, în special post-infarct miocardic, post-oprire cardiacă, în insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Dezvoltarea unor condiții aritmogene este favorizată de creșterea activității simpatice și/sau reducerea activității parasimpatice. Scăderea variabilității ritmului sinusal (care reflectă preponderent scăderea influențelor parasimpatice) constituie un important indice predictor al aritmiilor ventriculare și morții subite post-infarct miocardic.

Modificările anatomiei arterelor coronare împreună cu anomaliile funcției ventriculului stâng conferă un risc crescut de moarte subită. Victimele morții subite au leziuni stenozate extensive multivasculare și severe (75–100%) prin plăci de aterom sau trombi ale principalelor artere coronare. Stenoze de 75–100% din lumen localizate pe cel puțin o arteră coronară au fost depistate la 84–94% din cazuri. Stenoza proximală a arterei descendente anterioare stângă constituie un factor de risc inechivoc al morții subite („artera morții subite"). Întreruperea fluxului sanguin la nivelul sistemului de conducere specializat din septul interventricular, produsă de ocluziile acestei artere, conduce la dezvoltarea aritmiilor ventriculare maligne.

Prezența ischemiei miocardice acute este evidențiată la 80–90% dintre morțile subite care apar la bolnavii cu boală cardiacă ischemică. Ischemia miocardică tranzitorie și fibroza miocardică progresivă sunt procese care evoluează paralel și conferă un risc de apariție a morții subite.

Alți factori sunt asociați într-o mai mică măsură (tabelul III) cu creșterea riscului morții subite. *Factorii de risc tradiționali ai aterosclerozei:* HTA, fumatul și hipercolesterolemia par a fi în relație cu riscul morții subite, dar nu pot diferenția bolnavii cu boală cardiacă ischemică care au rise de moarte subită de cei care vor prezenta alte manifestări clinice. *Hipertensiunea arterială* este un factor de risc major atât la femei cât și la bărbații; cu cât valorile presiunii arteriale sunt mai ridicate, cu atât mai mare va fi incidența morții subite. *Creșterea concentrației colesterolului seric* nu este un factor de risc specific. Rolul hipercolesterolemiei este indirect, în relație cu favorizarea dezvoltării bolii cardiace ischemice. Tratamentul anticolesterolеminat de lungă durată influențează favorabil manifestările bolii cardiace ischemice, dar nu modifică incidența morții subite. *Fumatul* este un factor de risc important, determinând o creștere de 2–3 ori a morții subite între 30 și 59 ani.

Continuarea fumatului de către supraviețuitorii unei morți subite crește de 2 ori riscul recurențelor morții subite în următorii trei ani. *Cardiomegalia,* evidențiată electrocardiografic sau radiologic, *subdenivelarea persistentă a segmentului ST, tahicardia sinusală, tratamentul diuretic* determină o creștere ușoară a incidenței morții subite. Creșterea masei ventriculului stâng este un puternic indice de risc al morții subite. Asocierea acestor factori cu extrasistolele ventriculare complexe mărește de 3–4 ori riscul morții subite. *Tulburările de conducere intraventriculare* sunt factori de risc semnificativi ai morții subite. *Obezitatea* influențează puternic riscul apariției morții subite la tineri, relația fiind mai evidentă la femei. Studiul de la Framingham a evidențiat că *scăderea capacității vitale* și *creșterea hematocritului* sunt în relație cu posibilitatea apariției unei morți subite numai la femei. Intervenția unor *factori psihosociali* poate influența riscul morții subite. Schimbări în viața familială, profesională, socială și nivelul educațional scăzut favorizează apariția morții subite. Stresurile psihologice precipită apariția aritmiilor ventriculare (FV). Moartea subită apare mai frecvent la femeile necăsătorite, cu copii puțini și cu un nivel de educație redus. Bolnavii care mor subit au probleme psiho-sociale, sunt fumători, obezi, consumatori importanți de alcool, urmează tratamente psihiatrice, au nivel educațional redus și nu fac eforturi fizice.

PATOGENIA ŞI FIZIOPATOLOGIA MORŢII SUBITE CARDIACE

Oprirea funcţiei pompei cardiace poate apărea prin *mecanisme aritmice* (FV, TV, bradiaritmii şi asistolie) şi *nonaritmice* (disociaţia electromecanică, ruptura cordului, tamponada cardiacă, obstrucţia mecanică a fluxului sanguin şi ruperea acută a unui vas major (aortă) (tabelul V). În puţine cazuri oprirea cardiacă nu are origine cardiacă.

TABELUL V

Mecanismele opririi cardiace

A. *Cauze aritmice:*	– Fibrilaţia ventriculară – Tahicardia ventriculară – Bradiaritmii – Asistola
B. *Cauze Nonaritmice:*	– Disociaţia electromecanică – Tamponada cardiacă – *Obstrucţia mecanică a fluxului sanguin* – Ruperea acută a unui vas important (aorta)

Mecanismele aritmice sunt cele mai importante, producând 93% dintre opririle cardiace şi morţile subite. *Fibrilaţia ventriculară* este principalul mecanism al opririi cardiace, determinând peste 80% dintre morţile subite care apar la bolnavii spitalizaţi. *Bradiaritmiile, asistola şi disociaţia electromecanică* sunt implicate în apariţia opririi cardiace la 20–30% dintre morţile subite care apar în afara spitalului. Bradiaritmiile şi asistola sunt cele mai frecvente mecanisme prin care apar morţile subite în insuficienţele circulatorii din bolile terminale.

Dezvoltarea şi perpetuarea aritmiilor ventriculare letale este rezultatul interacţiunii complexe a unor *anomalii structurale* (ischemie, cicatrice, anevrisme ventriculare) şi intervenţia unor *factori funcţionali neuroendocrini* (tonusul vegetativ simpatic şi parasimpatic, catecolamine, angiotensină şi alţii) şi *medicamentoşi* (substanţe proaritmice) (fig. 1). Acestea creează inomogenităţi

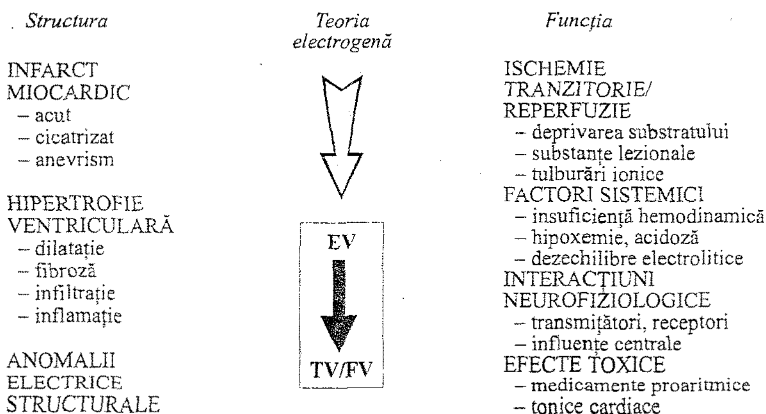


Fig. 1. – Model biologic de moarte subită

ale dispersiei excitabilității și refractarității miocardului care constituie substratul electrofiziologic al apariției aritmiilor ventriculare letale (TV și FV).

Ischemia miocardică, manifestă clinic sau silențioasă, constituie factorul major al dezvoltării substratului electrofiziologic al apariției morții subite. Peste 80% dintre morțile subite apar ca urmare a leziunilor aterosclerotice cronice sau acute ale arterelor coronare (fisuri ale plăcilor de aterom, trombi organizați, spasm coronarian, agregate plachetare) și consecințele miocardice ale acestora. Studii angiografice efectuate în primele 6 ore de la debutul unei ischemii miocardice acute au evidențiat că 96% dintre cei care au murit subit aveau trombi coronarieni și/sau plăci ateromatoase complicate (fisuri, ulcerații, hemoragii).

Spasmul coronarian, care poate apărea pe artere coronare normale sau ateromatoase, este o modalitate obișnuită de apariție a ischemiei miocardice tranzitorie manifestată prin angor pectoris, aritmii și moarte subită. Mecanismul de apariție a spasmului coronarian este incert. Leziunile endoteliale, activarea plachetară și imbalanța echilibrului tonusului vegetativ cu creșterea tonusului simpatic sau diminuarea influenței celui parasimpatic sunt implicate în apariția spasmului. Acesta determină perturbări electrofiziologice și condiții aritmogene atât în cursul ischemiei cât și al reperfuziei care apare după dispariția spasmului. Importanța spasmului coronarian este atestată de constatarea necropsică, privind absența trombozei coronare la o parte din persoanele care decedează subit.

Agregarea plachetară, declanșată de leziuni endoteliale contribuie la realizarea unei imbalanțe între intervenția unor factori proagreganți (tromboxan A_2, endotelină, serotonină) și antiagreganți (prostacicline, EDRF) și determină o serie de modificări biochimice care pot accentua sau întârzia dezvoltarea substratului electrofiziologic al apariției aritmiilor. Intervenția agregării plachetare crescută în realizarea ischemiei miocardice a fost argumentată de constatarea că aspirina, substanța antitrombotică potentă, reduce semnificativ reinfarctizările și moartea subită în primul an postinfarct miocardic.

Ischemia miocardică acută determină *disfuncții electrice* (modificări ale refractarității și excitabilității miocardului), *mecanice* (tulburări ale contractilității și relaxării miocardului) și *biochimice* (creșterea ATP, acizilor grași liberi, formarea de superoxizi, influxul de Ca^{++} și efluxul de K^{+} din celula miocardică etc.) implicate în geneza aritmiilor ventriculare letale. Reperfuzia zonelor ischemice creează condiții aritmogene și apariția FV.

Mecanismele electrofiziologice implicate în apariția aritmiilor ventriculare letale (FV și TV) sunt creșterea automatismului ventricular, depolarizarea postpotențial declanșată (trigger) și reintrarea (vezi capitolul Aritmii). Instabilitatea electrică a miocardului rezultată din dispersia neomogenă a refractarității miocardului ischemic este o condiție esențială pentru apariția unor circuite de reintrare și a unor depolarizări precoce postpotențial (trigger). Alterarea ischemică a integrității funcționale și structurale a membranelor fibrelor miocardice favorizează efluxul K^{+}, influxul Ca^{++} și acidoza care determină reducerea potențialului de repaos, a amplitudinii și duratei potențialului de acțiune și produce creșterea automatismului miocardului. Influxul prelungit al Ca^{++} poate determina instabilitatea electrică prin activarea receptorilor alfa și beta adrenergici și apariția post potențial a unor depolarizări precoce sau tardive care sunt sursa unor impulsuri ectopice (trigger). Aceste impulsuri ectopice

precoce activează multiplele circuite de reintrare rezultate din inomogenitatea distribuţiei refractarităţii şi conducerii în zonele ischemice. În perioadele de ischemie şi în cele de reperfuzie, celulele cu potenţial de repaos de – 60 mV au o excitabilitate redusă şi scăderea velocităţii pantei 0 şi a duratei repolarizării, condiţii care determină conducerea lentă a impulsurilor. Dispersia neomogenă a zonelor cu refractaritate normală, scăzută sau absentă (bloc unidirecţional) şi conducere lentă a impulsurilor favorizează dezvoltarea microcircuitelor de reintrare în miocardul ischemic, reţeaua Purkinje şi în zonele normale vecine zonei de ischemie. Preexistenţa unor leziuni ischemice vindecate (cicatrice fibroase, anevrism ventricular, HVS) accentuează dispersia neomogenă a perioadelor refractare şi favorizează apariţia FV.

Tulburările metabolice, electrolitice şi neuroumorale intervin în apariţia aritmiilor ventriculare letale.

Instabilitatea electrică a miocardului este favorizată de creşterea K^+ interstiţial, scăderea pH tisular (sub 6), creşterea AMP ciclic, acumularea acizilor graşi liberi, formarea de superoxizi, afectarea glicolizei miocardice etc. Succeptibilitatea miocardului este accentuată de hipopotasemie, favorizată de folosirea intempestivă a diureticelor.

Modificările tonusului sistemului vegetativ autonom favorizează apariţia aritmiilor ventriculare, acţionând asupra receptorilor adrenergici, acetilcolinici sau muscarinici ai membranelor celulare. Acţiunea stimulilor simpatici şi a catecolaminelor asupra receptorilor alfa şi beta adrenergici determină creşterea concentraţiei Ca^{++} intracelular şi creşterea automatismului. Parasimpaticul reduce concentraţiile Ca^{++} intracelular şi previne depolarizarea celulelor ischemice şi apariţia aritmiilor ventriculare. Incidenţa mai mare a morţilor subite şi a aritmiilor ventriculare letale în primele ore ale zilei (6,00–10,00) sunt în relaţie cu creşterea tonusului simpatic sau/şi scăderea celui parasimpatic observate în aceste perioade.

Bradiaritmiile şi/sau asistola pot produce oprirea cardiacă. Acestea apar datorită diminuării sau absenţei automatismului nodului sinusal sau atrioventricular şi incapacităţii unor centri de automatism subsidiari de a prelua funcţia de „conducători" ai inimii (pace maker). Scăderea până la dispariţie a automatismului poate fi consecinţa reducerii parţiale sau complete a depolarizării spontane în faza a 4-a a potenţialului de acţiune datorită stopării efluxului K^+ din celule. Depolarizarea parţială a celulelor normale sau lezate, poate apărea datorită creşterii concentraţiei K^+ extracelulare, favorizată de hipoxie, acidoză, şoc, insuficienţă renală, traumatisme şi hipotermie. În aceste situaţii creşterea tonusului adrenergic favorizează apariţia FV.

Depresia automatismului celular este accentuată de depresia produsă de ritmurile accelerate (overdrive). La oprirea ritmurilor rapide este necesară o lungă perioadă pentru recuperarea automatismului, şi după întreruperea unor episoade de tahicardie pot apărea perioade prelungite de asistolă.

Oprirea cardiacă prin bradiaritmii sau asistolă apar în boli cardiace severe care au leziuni difuze subendocardice ale fibrelor Purkinje.

Disociaţia electromecanică produce oprirea cardiacă ca urmare a absenţei activităţii mecanice în contextul menţinerii unei activităţi electrice ritmice. Disociaţia electromecanică apare cel mai frecvent în bolile cardiace terminale, ischemia miocardică acută şi după tratamentul electric al tulburărilor de ritm (forme primare). Ischemia miocardică globală realizează o paralizie a

contractilității miocardice ca urmare a perturbării cuplării electromecanice, consecință a depleței adenosin-trifosfatului, acidozei și alterării metabolismului calciului intracelular.

În bolile care produc scăderea bruscă a întoarcerii venoase (tromboembolism pulmonar masiv, malformații acute ale protezelor valvulare, hemopericard, exsanguinare) oprirea de cord apare prin disociație electromecanică (forme secundare).

Ruptura de cord, care apare în marea majoritate a cazurilor în infarctul miocardic acut, determină oprirea cardiacă datorită tamponadei cardiace acute și diminuarea întoarcerii venoase. Incidența rupturii de cord a scăzut semnificativ datorită aplicării precoce a tratamentului trombolitic și antiischemic.

SUBSTRASUL MORFOPATOOLOGIC AL MORȚII SUBITE

Ateroscleroza arterelor coronare și consecințele miocardice ale acesteia sunt evidențiate la examenul necroptic la peste 80% dintre morțile subite. (tabelul VI). Leziunile aterosclerotice extensive ale arterelor coronare sunt cele mai frecvente modificări anatomopatologice observate. Plăci ateromatoase, fisurate sau nu, și trombi parietali sau intraluminali se evidențiază la 95% din cazuri. Una sau mai multe stenoze coronariene care reduc lumenul arterial cu mai mult de 85% sunt prezente la aproape toți cei care au murit subit ca urmare a unei boli cardiace ischemice. Stenoze peste 75% sunt localizate pe trei sau patru artere coronare la 61% din cazuri, pe două artere la 15–23% din cazuri, iar 24% din cazuri au stenoze localizate pe o singură arteră sau coronare normale.

TABELUL VI

Substratul morfopatologic al morții subite

1. Leziuni ale arterelor coronare
   - A – Leziuni arteriale cronice: – ateroscleroză
     - acute: – plăci fibroase
       - – hemoragii în placă
       - – trombi organizați
       - – agregate plachetare
   - B – Leziuni miocardice: – necroză miocardică acută
     - – necroză miocardică vindecată (cicatrice)
     - – anevrism ventricular
     - – hipertrofie ventriculară stângă
2. Leziuni ale sistemului de conducere
   - A – Fibroză – primară
     - – secundară – scleroza scheletului fibros al cordului stâng
       - – Boala Uhl
   - B – Leziuni ischemice acute
   - C – Leziuni inflamatorii și infiltrative
   - D – Leziuni focale – granuloame, tumori
   - E – Arterite
   - F – Anomalii morfogenice postnatale (fasciculul His fragmentat septat)

3. Leziuni ale nervilor cardiaci
   A – Disrupția plexului cardiac
   B – Depleția neuronală în cardiomiopatii
   C – Neuropatii virale
   D – Ganglionite
   E – Leziuni toxice
   F – Neuropatii ereditare
4. Leziuni miocardice
   A – Scleroza scheletului fibros al miocardului cordului stâng
   B – Cardiomiopatii – hipertrofice, infiltrative, idiopatice, displazia aritmogenă a ventriculului drept
   C – Miocardite
5. Leziuni valvulare: – prolaps de valvă mitrală
   – stenoză aortică fibrocalcifică
6. Benzi de conexiune atrio-ventriculare accesorii
7. Boli congenitale – Tetralogia Fallot
8. Hipertensiune arterială pulmonară: – idiopatică
   – tromboembolism pulmonar

Tromboza arterelor coronare este evidențiabilă la mai puțin de 40% (15–65%) dintre cei care au murit subit. Incidența trombozei arteriale ocluzive este mai mică la cei care fac moarte subită în afara spitalului (20–28%). La aproximativ 65% din cazuri trombozele apar pe artere cu stenoze importante (peste 75% din lumen). În absența trombozelor ocluzive *spasmul arterelor coronare* poate determina moartea subită, dar este rareori recunoscut la examenul necropsic. *Agregate plachetare* în artere coronare mici pot fi evidențiate la 30% dintre cei care au murit subit. *Leziunile miocardice* consecutive afectărilor arterelor coronare sunt frecvent observate. Sechele fibroase ale unor infarcte de miocard vindecate sunt evidențiabile la 40–70% dintre cei care au murit subit, dar necroze miocardice acute sunt constatate numai la 20–33% din cazuri. Deși infarctul miocardic apare a fi mai puțin frecvent, leziunile histologice produse de ischemie (degenerescența miofibrelor, distorsiunea fibrelor și colorarea cu hematoxilină bazică – acid picric) apar la majoritatea bolnavilor care mor subit.

Hemopericard și ruptura miocardului ventricular consecutive unor necroze transmurale întinse pot fi depistate la aproximativ 8–15% dintre bolnavii cu infarct miocardic acut care mor subit.

Hipertrofia miocardică este mai frecventă la cei care au murit subit decât la cei la care decesul apare prin alte modalități.

Leziuni miocardice specifice inflamatorii, degenerative, infiltrative, toxice, displastice sau metabolice observate în *cardiomiopatiile* dilatative sau hipertrofice pot fi evidențiate la 10% din morțile subite.

Modificări ale țesutului de conducere au fost observate la aproximativ 5% dintre morțile subite. Fibroza difuză (boala Ulh și Lenegre), procese infiltrate (amiloidoză, hemocromatoze), inflamatorii (miocardite, boli de colagen, sarcoidoza) și ischemice ale țesutului de conducere specific pot fi implicate în apariția morții subite. Tumori localizate, în special mezoteliomul nodului atrio-ventricular, pot fi rareori cauza unor morți subite. *Leziuni* ereditare, virale sau

ischemice *ale nervilor cardiaci și ale ganglionului stelat* pot fi evidențiate la unele cazuri de moarte subită. Aspectele macroscopice și microscopice de *hipertensiune arterială pulmonară primare sau secundare și tromboembolii pulmonare* pot fi obsevate în unele cazuri de moarte subită.

CARACTERISTICILE CLINICE ALE MORȚII SUBITE CARDIACE

Deși aparent se instalează brusc, adeseori instantaneu, moartea subită cardiacă este un fenomen care se desfășoară în perioade mai lungi sau mai scurte de timp, început odată cu dezvoltarea tulburărilor fiziopatologice și a simptomelor cardiace și terminat cu moartea biologică. Desfășurarea componentelor temporale ale morții subite cardiace (prodroame, evenimentul terminal, oprirea cardiacă și moartea biologică) are o mare variabilitate (fig. 2).

A. *Prodroame*	B. *Desfășurarea evenimentului terminal*	C. *Oprirea cardiacă*	D. *Moartea biologică*
Simptome cardiovasculare noi sau deteriorarea celor vechi: – Dureri toracice – Palpitații – Dispnee – Slăbiciune – Oboseală	Schimbări bruște ale stării clinice: – Aritmii – Hipotensiune – Durere toracică – Dispnee – Tulburări de vedere	Colaps brusc: – Pierderea circulației efective – Pierderea conștienței	Insuficiența resuscitării sau Insuficiență electrică mecanică sau a SNC, ameliorate după resuscitarea inițială
Zile sau luni	Instantaneu până la 1 oră	Minute până la săptămâni	

Fig. 2. – Moarte subită – desfășurarea în timp

Semne și simptome premonitorii care anunță o situație amenințătoare a vieții pot să apară cu zile sau săptămâni înaintea opririi cardiace, dar sunt nespecifice și irelevante (angor, dispnee, palpitații, slăbiciune, oboseală). *Semne prodromale precoce* care să evidențieze riscul morții subite cardiace sunt puțin specifice și sensibile, adeseori moartea fiind instantanee. În zilele, săptămânile sau lunile care preced moartea subită cardiacă, bolnavii pot prezenta schimbarea simptomatologiei clinice (angor, dispnee, palpitații) și adeseori oboseală, dar în multe situații semnele prodromale sunt absente; la aproximativ 31– 46% din persoanele examinate, medical în perioada de 4 săptămâni care precedă moartea subită și nu se identifică semnele clinice specifice care să anunțe riscul apariției morții subite. Bolnavii cu boală cardiacă ischemică au mult mai frecvent prodroame decât cei la care moartea subită este produsă de alte boli. Simptomele

prodroamelor apar mai frecvent la cei la care moartea subită este produsă de infarct miocardic. În perioada de o oră de la debutul bolii şi *apariţia opririi de cord (atacul terminal)* se produc schimbări bruşte ale stării clinice, determinate fie de aritmii fie de tulburări hemodinamice cardio-circulatorii (sindrom de debit mic). Bolnavii pot prezenta dureri toracice, angor, dispnee, transpiraţii, greaţă, oboseală. Aritmii datorate unor perturbări electrofiziologice miocardice dinamice şi rapide, cele mai multe de natură ischemică, apar în 93% dintre morţile subite cardiace. Monitorizările electrocardiografice ambulatorii au evidenţiat că în minutele sau orele care preced VF apar frecvent creşteri ale frecvenţei cardiace şi extrasistole ventriculare complexe (clasa 4–5 Lown). Insuficienţa cardio-circulatorie apare predominant la cei cu boli severe, de cele mai multe ori de cauze necardiace. La aceşti bolnavi, bradiaritmiile constituie cea mai frecventă cauză a opririi cardiace.

Oprirea cardiacă, urmată brusc de pierderea în 10–15 sec. a conştienţei datorită absenţei fluxului cerebral, constituie momentul instalării *morţii clinice* şi, dacă nu se intervine rapid şi eficient, evoluează inoxerabil, în 5–8 min., spre moarte biologică (oprirea ireversibilă a funcţiei biologice). Aproape în acelaşi timp cu pierderea conştienţei, bolnavii pot avea contracţii tonicoclonice generalizate şi sfincterele se relaxează. Rapid respiraţia se răreşte şi devine superficială. După 3–4 minute pupilele se dilată şi sunt fixe. Pulsul arterial periferic şi tensiunea arterială dispar. Palparea arterelor carotide şi femurale poate evidenţia existenţa unei activităţi mecanice cardiace eficiente.

Moartea biologică reprezintă o consecinţă imediată a opririi cardiace. Leziuni ireversibile ale sistemului nervos central (moartea cerebrală) preced moartea biologică şi se dezvoltă în 4–6 minute. Evoluţia de la oprirea cardiacă la moartea biologică depinde de mecanismul opririi cardiace, natura bolii determinate a opririi cardiace şi momentul începerii resuscitării cardio-pulmonare şi poate să se întindă pe perioade de câteva minute, zile sau săptămâni.

Oprirea funcţiei pompei cardiace poate fi declanşată prin mecanisme aritmice (FV, TV, bradiaritmii şi asistolie) şi nonaritmice (disociaţie electromecanică, paralizie ischemică a miocardului, ruptură cardiacă, tamponadă cardiacă, obstrucţie mecanică a fluxului sanguin). Mecanismele aritmice şi în special FV constituie cele mai frecvente modalităţi de instalare a opririi cardiace.

GRUPURI POPULAŢIONALE CU RISC CRESCUT DE MOARTE SUBITĂ

Supravieţuitorii opririlor cardiace apărute în afara spitalului au un mare risc de recurenţă a opririlor cardiace. Incidenţa morţilor subite este de 22–30% în primul an şi de 45% în primii doi ani. Repetarea opririi cardiace apare în medie la 20 de săptămâni, iar la o treime din cazuri în primele 3 luni. Riscul recurenţelor morţii subite este mai mare la supravieţuitorii care au boli miocardice severe şi/sau insuficienţă cardiacă. Recurenţele au o mai mare incidenţă la bolnavii care au FE a VS mai mică (sub 30%), boală coronariană trivasculară şi anomalii importante ale contractilităţii VS. Recurenţele sunt mai frecvente la bolnavii la care moartea subită nu a fost produsă de un infarct miocardic (31% din cazuri) decât cei la care cauza opririi cardiace a fost

infarctul miocardic acut (5%). Extrasistolele ventriculare complexe sunt evidențiate la majoritatea supraviețuitorilor morților subite apărute în ambulator (84% din cazuri). Apariția lor este în relație cu disfuncția ventriculară stângă și anomaliile de motilitate ale pereților ventriculului stâng și nu sunt un predictor independent al riscului crescut al morții subite. Ischemia miocardică, evaluată prin înregistrări Holter timp de 24–48 de ore sau prin testul de efort, este un factor important în declanșarea FV la acești bolnavi. Mortalitatea este mai mare la bolnavii care în timpul testului de efort prezintă crize anginoase și scăderea valorilor TA. Studiile electrofiziologice intracardiace au sugerat că riscul morții subite este redus la bolnavii la care FV nu poate fi indusă prin stimulare. Bolnavii care au supraviețuit unuia sau mai multor episoade apărute în ambulator, având un risc mare de recurență, necesită o strategie profilactică complexă (terapie medicală și chirurgicală).

Moartea subită la bolnavii cu infarct miocardic acut spitalizați este încă mare; în prima oră de la debut apar 50% dintre decese. Cauza principală este FV primară. În primul an post-infarct miocardic, moartea subită apare la 10% din cazuri, cele mai multe în primele 6–7 luni. Factorii predictivi ai morții subite la acești bolnavi sunt ectopiile ventriculare complexe, disfuncția ventriculară, prezența potențialelor tardive, ischemia miocardică reziduală, răspunsul la stimulările electrice intracavitare și combinarea acestor factori.

IDENTIFICAREA RISCULUI MORȚII SUBITE CARDIACE

Evaluarea riscului morții subite este extrem de laborios și se realizează în trei etape. În prima etapă se va face caracterizarea completă a bolii cauzale (tabelul I) și a factorilor favorizanți asociați (tabelul II). În etapa următoare se realizează stratificarea riscului morții subite specifice fiecărui bolnav. În această etapă vor fi identificați bolnavii cu risc crescut de moarte subită folosind metode neinvazive sau invazive selective (tabelul VII). În ultima etapă se stabilesc criteriile și markerii pe baza cărora se va aprecia eficiența tratamentului.

Evaluarea va începe cu o *anamneză* și un *examen fizic complet* și *efectuarea investigațiilor paraclinice neinvazive standard* (electrocardiografie, examen radiologic, ecocardiografie, probe biologice). Aceste teste sunt necesare fie pentru precizarea diagnosticului, fie pentru evaluarea eficienței tratamentului. Pentru stratificarea riscului morții subite se vor evalua funcția ventriculului stâng, prezența și severitatea ischemiei miocardice, frecvența, complexitatea și mecanismul aritmiilor ventriculare și tulburările reglării neurohumorale a funcției cardiace (tabelul VII). Bolnavii la care testele dau relații normale nu au risc de apariție a morții subite – 95% dintre cei cu teste negative supraviețuiesc mai mult de doi ani după evaluare. În ciuda unor investigații exhaustive capacitatea de a prognostica posibilitatea apariției morții subite este slabă (numai 30% dintre bolnavii care au avut teste pozitive au decedat în următorii doi ani). Testele pot orienta asupra măsurilor care trebuie luate pentru corectarea în special a celor patru facori determinanți majori (tabelul III).

TABELUL VII

Investigațiile necesare identificării și stratificării persoanelor cu risc

Factori determinanți	*Metode de studiu*
Ischemia miocardică	Electrocardiograma Testele de stres, de efort și farmacologice Monitorizarea Holter a segmentului ST (24–48 ore) Angiocoronarografia
Funcția cardiacă	Ecocardiograma Ventriculografia nucleară Cateterismul cardiac
Aritmiile ventriculare	Monitorizarea Holter a ritmului cardiac (24–48 ore) Testele de efort Explorările electrofiziologice intracardiace Signal-Averaged EKG
Tulburările funcției sistemului nervos vegetativ și ale receptorilor betaadrenergici	Analiza variabilității ritmului sinusal în domeniu de timp și spectral – Holter (24–48 ore) Electrocardiograma
Tulburările electrolitice și acidobazice sanguine	Ionograma (K^+, Mg^{++}) pH-ul sanguin Concentrația gazelor sanguine
Efectele toxice medicamentoase	Electrocardiograma Digoxinemia etc.

Pentru evaluarea riscului morții subite fie la supraviețuitorii morților subite, fie a bolnavilor suspectați a avea un risc crescut se folosește o gamă largă de investigații neinvazive sau invazive (tabelul III).

Testele de efort sunt teste neinvazive utile pentru: 1) *stratificarea prognosticului* bolnavilor cu boală cardiacă ischemică, în special imediat după un eveniment ischemic acut (infarctul miocardic, angina instabilă, angioplastia transluminală percutană și chirurgia coronariană), 2) *evaluarea capacității funcționale* și 3) *identificarea aritmiei ventriculare* produse sau agravate de efort. Constatarea în timpul testului de efort, la 1–3 săpămâni după infarct miocardic acut, a anginei pectorale, a unor aritmii ventriculare sau a unor subdenivelări ale segmentului ST rectilinii mai mari de 2 mm sunt predictive pentru apariția morții subite sau a altor evenimente cardiace. Testul de efort este util pentru ghidarea atitudinii terapeutice (tratament antiaritmic, blocante beta adrenegice, angioplastie coronariană, by-pass aorto-coronarian).

Înregistrările electrocardiografice de lungă durată. Monitorizările electrocardiografice de lungă durată (metoda Holter) sunt importante, fiind larg

folosite pentru depistarea bolnavilor cu risc crescut de moarte subită post-infarct miocardic, în cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice, sindrom de QT prelungit, insuficienţă cardiacă şi postoprire cardiacă. Înregistrările de 24–48 de ore pe bandă sau cele digitalice pe modele cu memorie solidă sunt utile pentru stratificarea riscului morţii subite. Aceste analize oferă informaţii privind: 1) frecvenţa şi complexitatea aritmiilor ventriculare, 2) frecvenţa şi durata episoadelor ischemice dureroase sau silenţioase, 3) modificările tonusului autonom şi 4) eficienţa tratamentelor antiaritmice şi antiischemice.

Înregistrările Holter permit evidenţierea *prezenţei aritmiilor ventriculare complexe* (manifestate clinic sau asimptomatic) şi oferă informaţii privind mecanismul aritmic al unor sincope. Prezenţa extrasistolelor ventriculare complexe (clasa III–V Lown) indică riscul apariţiei unor tahiaritmii ventriculare letale şi a morţii subite. Semnificaţia prognostică a aritmiilor post-infarct miocardic creşte semnificativ când sunt efectuate concomitent determinări ale fracţiei de ejecţie şi alte teste neinvazive (ex: testul de efort). Bolnavii care au toate testele negative au un prognostic bun, având în primul an o mortalitate de 3%, în timp ce aceia care au toate testele pozitive au o mortalitate de 15%. Aceste înregistrări pot evidenţia *alungirea intervalului QT* care precede apariţia unor tahicardii ventriculare (torsada vârfurilor) sau fibrilaţia ventriculară.

Înregistrările Holter seriate sunt folosite pentru *evaluarea eficienţei terapiei antiaritmice*, fiind considerate superioare altor metode. Se consideră că terapia antiaritmică este eficientă numai când numărul total al extrasistolelor ventriculare se reduce cu 50–80% şi a extrasistolelor ventriculare complexe cu 90%, iar TV nesusţinute şi fenomenul R pe T dispar complet.

Analiza segmentului ST în înregistrările continui permit diagnosticul bolii cardiace ischemice şi aprecierea eficienţei terapiei antiischemice. Prezenţa subdenivelărilor segmentului ST de tip ischemic (mai mari de 2 mm şi persistente mai mult de 60 sec.) evidenţiază frecvenţa, distribuţia şi durata episoadelor ischemice nesemnalate prin alte metode (electrocardiograma standard, teste de efort) şi anticipează riscul unor evenimente ischemice (reinfarctizare, aritmii ventriculare şi moarte subită).

Analiza variabilităţii ritmului sinusal permite aprecierea modificării activităţii tonusului vegetativ autonom asupra cordului. Scăderea variabilităţii ritmului sinusal reflectă scăderea influenţei activităţii parasimpatice. Analiza variabilităţii intervalului R–R în domeniu timp sau spectral oferă informaţii asupra inbalanţei tonusului vegetativ şi riscul apariţiei aritmiilor ventriculare şi a morţii subite. Scăderea variabilităţii ritmului sinusal este considerat un puternic indice predictiv al morţii subite post-infarct miocardic.

Determinarea potenţialelor tardive permite stratificarea riscului apariţiei aritmiilor ventriculare şi a morţii subite. Amplificarea şi filtrarea semnalelor electrice de înaltă frecvenţă în înregistrările electrocardiografice de suprafaţă permit evidenţierea activităţii electrice tardive postpotenţial. Depistarea potenţialelor tardive permit stratificarea riscului apariţiei aritmiilor ventriculare post-infarct miocardic şi la supravieţuitorii opririlor cardiace. Potenţialele tardive au fost evidenţiate la 73–92% dintre bolnavii care după un infarct miocardic acut au avut TV susţinute inductibile prin stimulare programată şi numai la 7–15% la cei la care nu s-au putut induce aceste aritmii. Asocierea potenţialelor tardive cu fracţii de ejecţie sub 40% cresc semnificativ valoarea predictivă.

Semnificația prognostică a prezenței potențialelor tardive este mai mare în infarctele cu localizare inferioară decât în cele cu localizare anterioară. Tratamentul trombolitic precoce reduce prevalența potențialelor tardive după ocluzii coronariene.

Explorările electrofiziologice cardiace permit evaluarea activității nodului sinusal și sino-atrial, a funcției sistemului de conducere, inducerea și terminarea tahiaritmiilor ventriculare și atriale și sediul aritmiilor (*mapping*). Aceste studii aduc precizări privind diagnosticul, mecanismul de apariție și tratamentul unor aritmii letale. *Stimularea programată* are o valoare prognostică importantă la supraviețuitorii morților subite și post-infarct miocardic. Recurențe de tahiaritmii ventriculare apar mult mai frecvent la cei la care stimularea programată induce TV sau FV decât la cei la care aceste aritmii nu sunt induse. Valoarea prognostică a testelor fiziologice post-infarct miocardic este limitată la grupurile de pacienți cu risc crescut (bolnavii cu blocuri de ramură, disfuncție ventriculară sau cei care au TV nesusținute depistate în înregistrările Holter). La bolnavii care au infarct miocardic necomplicat studiile electrofiziologice nu sunt concludente și efectuarea acestor studii nu este justificată la bolnavii asimptomatici.

Testările electrofiziologice invazive sunt valoroase în alegerea alternativelor terapeutice optimale la bolnavii cu aritmii ventriculare maligne. Bolnavii care în studiile electrofiziologice inițiale au aritmii ventriculare inductibile prin stimulare programată pot fi tratați ghidând efectul terapeutic în raport cu capacitatea substanțelor antiaritmice de a preveni inducerea aritmiilor ventriculare.

Ecocardiografia în modul M sau bidimensional efectuată la toți bolnavii care au supraviețuit unei morți subite și la cei care au aritmii ventriculare, este utilă la evaluarea funcției cardiace globale și regionale. Informațiile obținute permit conturarea riscului morții subite și dau indicații privind terapia preventivă.

Angiografia nucleară oferă informații foarte utile pentru stratificarea riscului morții subite. Metoda este considerată ca cea mai bună tehnică neinvazivă de apreciere a funcției VS (fracția de ejecție) și oferă informații privind kinetica pereților ventriculari (akinezie, hipokinezie, dischinezie) și prezența și amploarea anevrismului ventricular.

Cateterismul cardiac și angiografia coronariană sunt importante în evaluarea riscului morții subite și în optimizarea profilaxiei morții subite. Studiile angiografice permit evidențierea extensiei și severității modificărilor structurale ale arterelor coronare, anomaliile congenitale ale arterelor coronariene, tulburări ale motilității pereților ventriculari, existența anevrismelor ventriculare, prezența și severitatea leziunilor valvulare și altele. Angiografia coronariană orientează asupra tratamentului bolnavilor cu boală cardiacă ischemică și aritmii ventriculare complexe (revascularizare chirurgicală, angioplastie coronariană, tratament medical).

Evaluarea exhaustivă neinvazivă și invazivă a riscului morții subite în populația generală este extrem de costisitoare. Deoarece moartea subită apare anual numai la 1‰ din populație, la 999 de persoane aceste investigații sunt nerelevante și inutile. Efortul de a prevedea apariția morții subite se recomandă a fi făcut selectiv numai la persoane cu risc crescut, în scopul aplicării unui tratament profilactic adecvat. Persoanele cu risc crescut sunt: 1) supraviețuitorii unor morți subite, 2) bolnavii cu boală cardiacă ischemică, care au episoade de ischemie miocardică manifestă clinic (angor instabil, infarct miocardic) sau

silențioasă, aritmii ventriculare complexe, alungirea intervalului QT și disfuncție ventriculară, 3) cei cu alte *boli cardiace*: *cardiomiopatii dilatative* sau obstructive, prolaps de valvă mitrală și stenoză aortică asociate cu sincope, crize anginoase, disfuncție ventriculară sau aritmii ventriculare complexe. De asemenea vor fi evaluate persoanele cu alte boli cardiace sau aparent sănătoase care au sincope, aritmii ventriculare complexe sau/și modificări electrocardiografice (interval Q-T alungit, sindrom WPW, disfuncție de nod sinusal).

ISTORIA NATURALĂ

Mortalitatea la primul episod este de 75–90%, indiferent dacă moartea apare în spital sau în afara spitalului. Bolnavii cu moarte subită apărută în afara spitalului au o supraviețuire de 66%, dar 49% dintre aceștia mor în timpul transportului spre spital. Aproximativ 50% dintre cei spitalizați fac recurențe, de obicei în primele 24 de ore, și numai 10–25% părăsesc spitalul. Decesele în spital sunt determinate de aritmia inițială numai în 10% din cazuri, celelalte decese fiind cauzate de sindrom de debit mic, encefalopatie anoxică sau stări septice secundare manevrelor de reanimare respiratorie. Supraviețuirea este mai mare (30–42%) în țările în care resuscitarea cardio-respiratorie este începută imediat, de către trecători sau personalul paramedical instruit și prezent la locul morții subite.

Șansa de supraviețuire este în relație cu tipul tulburării de ritm (mai mare la cei cu tahiaritmii decât la cei cu bradiaritmii), caracterul previzibil al morții subite, promptitudinea începerii resuscitării cardio-respiratorii (cu cât mai aproape de debut, cu atât mai mare supraviețuirea), abilitatea trecătorilor sau a personalului paramedical de a aplica metodele de resuscitare, efectuarea rapidă a defibrilării electrice, aspectul ritmului cardiac după resuscitare (supraviețuirea este mai mare la cei cu ritm sinusal tahicardic, fibrilație atrială și stimulare cardiacă). Supraviețuirea este semnificativ mai mare la bolnavii la care oprirea cardiacă este consecința unei tahicardii ventriculare (88%) sau a unei FV (40%), decât la cei la care este consecința unei bradiaritmii (9% din cazuri).

Persoanele care au supraviețuit unui episod de oprire cardiacă au un risc crescut de *apariție a recurențelor*. Frecvența recurențelor este de 12–30% în primul an și de 27–45% la doi ani de la evenimentul inițial. Recurențele morții subite sunt mai frecvente la bolnavii fără infarct (31%) decât la cei care au avut infarct miocardic (5% din cazuri). Supraviețuirea în primii doi ani este mai mare la bolnavii la care oprirea cardiacă a fost consecința unui infarct miocardic acut (86–100% din cazuri), în raport cu cei la care aceasta nu a fost determinată de un infarct miocardic (58–68% din cazuri).

PROFILAXIA MORȚII SUBITE

Prevenirea aritmiilor cu potențial letal și a morților subite este complexă și se poate realiza prin mijloace terapeutice medicamentoase, chirurgicale și sisteme antitahicardice și defibrilatorii implantabile.

Strategia aplicării programului profilactic are trei etape, fiecare etapă având ca obiectiv reducerea până la dispariție a riscului morții subite. În prima etapă se vor preciza boala cauzală, factorii favorizanți ai morții subite și măsurile terapeutice generale (fig. 3). Marea majoritate a bolnavilor cu boală cardiacă

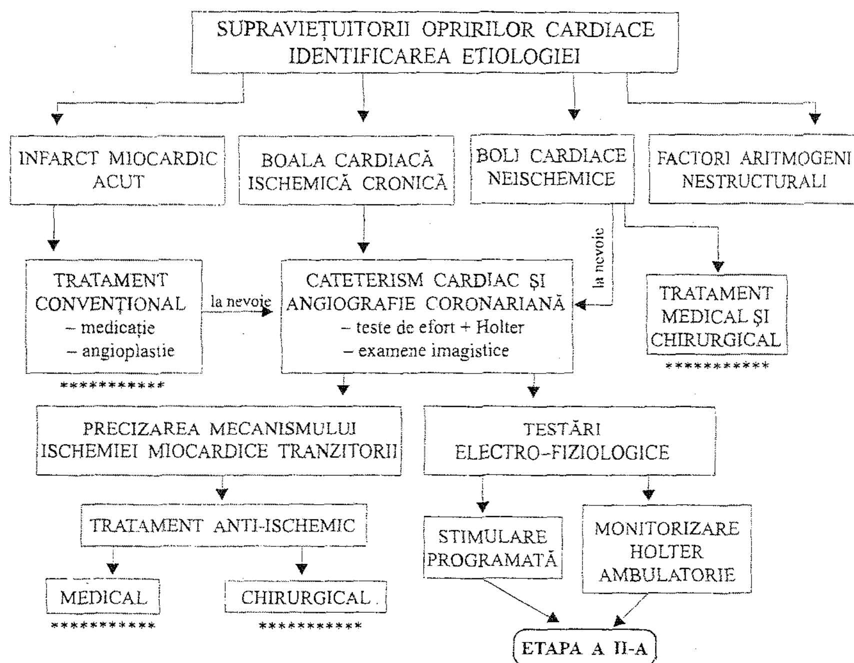


Fig. 3. – Algoritmul profilaxiei morții subite. Etapa I

ischemică (în special postinfarct miocardic și supraviețuitorii unei morți subite) sau cu alte boli cardiace care au factori aritmogeni asociați, vor fi tratați medical (terapie antiaritmică, antiischemică etc.) sau chirurgical. În etapa a doua, la bolnavii la care aritmiile cu potențial letal nu sunt controlate și riscul morții subite se menține, se vor evalua mecanismul aritmiilor și terapia preventivă specifică prin studii electrofiziologice cardiace, monitorizări Holter și teste de efort (fig. 4). Bolnavii cu tahiaritmii inductibile prin stimulare programată și aritmii ventriculare complexe depistate prin înregistrările Holter vor fi tratați cu amiodaronă, sotalol sau alte antiaritmice. În situațiile în care tratamentul medicamentos este ineficace se recomandă corectarea condițiilor aritmogene sau implantarea unui sistem antitahicardic sau defibrilator automat implantabil. Etapa a treia este etapa terapiei chirurgicale, a implantării sistemelor antitahicardice și defibrilatoarelor automate și a ablației prin cateter a focarelor aritmogene.

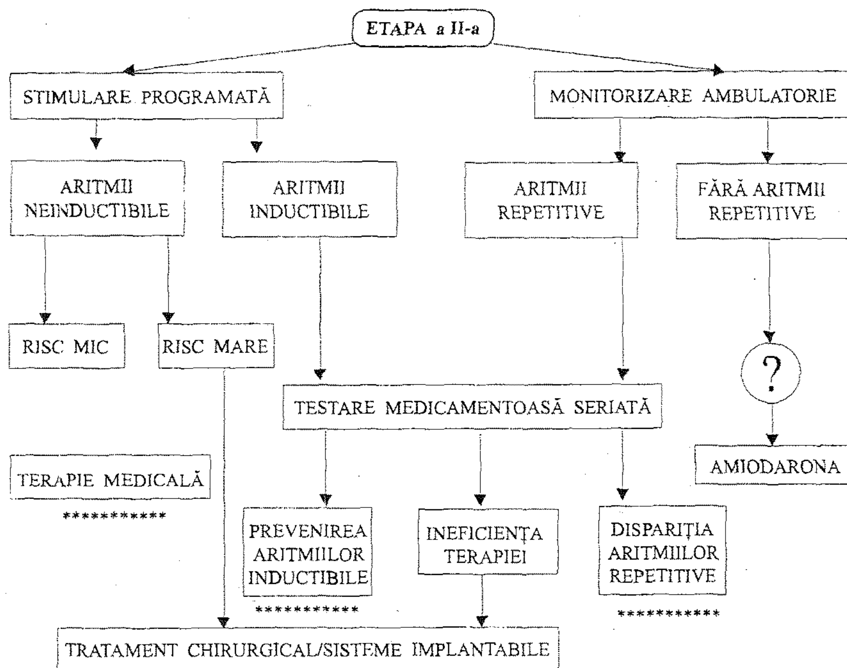


Fig. 4. – Algoritmul profilaxiei morții subite. Etapa a II-a

Deoarece FV este cea mai obişnuită cauză a morții subite, profilaxia acesteia are ca obiectiv principal prevenirea apariției FV prin administrarea unor substanțe antiaritmice sau/şi prin alte metode care influențează procesele fiziopatologice care produc moartea subită.

Protecția farmacologică față de riscul morții subite se realizează prin: 1) prevenirea aritmiilor ventriculare cu substanțe antiaritmice, 2) prevenirea spasmului coronarian (nitrați, anticalcice, molsidomin), 3) reducerea agregării plachetare (aspirină, ticlid).

Tratamentul antiaritmic ocupă un loc central în prevenirea morții subite deoarece extrasistolele ventriculare complexe constituie elementul declanşator al mecanismelor aritmiilor ventriculare letale şi substanțele antiaritmice pot influența instabilitatea electrică a miocardului, factor care favorizează apariția acestei aritmii. Prevenirea morții subite prin substanțe farmacologice se bazează pe *utilizarea substanțelor blocante betaadrenergice şi a amiodaronei.* Substanțele antiaritmice convenționale din clasa I–A (chinidina, diisopiramida, procainamida), clasa I–B (mexiletina, moricizina, tocainida) sau I–C (propafenona, flecainida, encainida) deşi sunt eficace în tratamentul aritmiilor ventriculare, administrate cronic cu scop preventiv sunt ineficace, crescând frecvența morților subite şi mortalitatea la distanță datorită efectelor proaritmice (studiul CAST).

Substanțele blocante betaadrenergice au acțiune antiaritmică și antiischemică și sunt eficace în prevenirea morților subite în special la bolnavii supraviețuitori ai unei opriri cardiace, postinfarct miocardic și în cardiomiopatii. Efectele favorabile ale blocantelor betaadrenergice se datoresc combaterii efectelor creșterii tonusului vegetativ simpatic, a frecvenței cardiace și a incidenței ischemiei miocardice tranzitorii care preced unele aritmii ventriculare letale. Studiile multicentrice care au înglobat mii de bolnavi care au supraviețuit unei morți subite sau unui infarct miocardic au evidențiat că propranololul, metoprololul, atenololul, timololul, acebutololul, bisoprololul reduc mortalitatea cu aproximativ 28–50% în raport cu bolnavii tratați cu placebo.

Amiodarona, substanță cu acțiune antiischemică și antiaritmică potentă, este actualmente considerată a fi cea mai eficace substanță antiaritmică în prevenirea morții subite. Amiodarona are acțiune antiaritmică complexă, cumulând proprietățile substanțelor antiaritmice din celelalte clase, poate fi administrată în doză unică cotidiană, este bine tolerată și are efecte proaritmice reduse. Studiile BASIS, CAMIAT, EMIAT au dus la concluzia că amiodarona în doze de 200–300 mg/zi reduce semnificativ riscul morții în următorii 2–3 ani postinfarct miocardic acut. În studiul canadian (CANIAT) s-a constatat că moartea subită a apărut la 6% dintre bolnavii tratați cu amiodaronă și la 14% dintre cei tratați cu placebo. Amiodarona reduce semnificativ aritmiile ventriculare complexe și morțile subite la bolnavii cu cardiomiopatii dilatative și insuficiență cardiacă, precum și la bolnavii cu cardiomiopatii hipertrofice, care au risc de moarte subită crescută.

Alegerea tratamentului antiaritmic profilactic la bolnavii cu risc înalt de moarte subită poate fi făcută *empiric,* prin *monitorizare continuă Holter* sau prin *studii electrofiziologice invazive.* În activitatea practică cel mai adesea alegerea terapiei antiaritmice se face *empiric*, vizând în special bolnavii cu extrasistole ventriculare. Cele mai multe studii au evidențiat că prin această metodă programul de prevenire a morții subite nu este eficace. Folosirea empirică a substanțelor antiaritmice din clasa I, contrar așteptărilor, a determinat creșterea incidenței morții subite. Lipsa de succes a prevenției morții subite prin folosirea empirică a substanțelor antiaritmice este probabil datorată alegerii incorecte a medicamentului, dozării neadecvate, complianței slabe a bolnavului și efectelor adverse directe ale substanțelor antiaritmice (tulburări ale sistemului de conducere, depresia funcției cardiace, efectele proaritmice). Aceasta impune monitorizarea periodică clinică și paraclinică a oricărui tratament antiaritmic.

Metoda înregistrărilor continui Holter timp de 24–48 de ore realizează selecția mai riguroasă a bolnavilor care trebuie să urmeze un program profilactic și evaluarea eficienței substanțelor antiaritmice. Această metodă permite depistarea la bolnavii cardiaci, în special post-infarct miocardic, a existenței aritmiilor ventriculare complexe care conferă un risc important de apariție a morții subite, precum și evaluarea eficienței substanțelor antiaritmice utilizate în suprimarea acestora. Dispariția formelor severe de extrasistolie ventriculară observată în cursul înregistrărilor electrocardiografice continui sunt în relație cu scăderea importantă a morților subite și a mortalității generale. În interpretarea efectelor unor substanțe antiaritmice trebuie avut în vedere existența unei mari variabilități în frecvența extrasistolelor ventriculare, fiind adesea dificil să se deosebească variațiile spontane de cele produse de substanțele antiaritmice. Pentru aprecierea eficacității unor substanțe antiaritmice se vor folosi criterii riguroase

de eficiență: reducerea frecvenței extrasistolelor ventriculare cu 50%, a formelor multiforme cu 90% și dispariția completă a episoadelor de tahicardie ventriculară.

La bolnavii la care substanțele antiaritmice nu influențează semnificativ incidența aritmiilor ventriculare complexe se recomandă evaluarea riscului, folosind testul de stimulare programată și abordarea altor metode profilactice (tratament chirurgical, sisteme antitahicardice).

Testările electrofiziologice invazive sunt indicate în selectarea terapiei preventive la supraviețuitorii morților subite, la bolnavii postinfarct miocardic și cardiomiopatii care prezintă TV și FV. Inducerea prin stimulare programată a tahicardiilor și fibrilației ventriculare evidențiază un risc crescut de moarte subită. Prognosticul este bun la bolnavii la care după tratament antiaritmic inducerea aritmiilor ventriculare nu mai este posibilă. Supraviețuirea acestor bolnavi este superioară acelora la care după administrarea unei substanțe antiaritmice se menține capacitatea de a induce aritmii ventriculare cu potențial letal. Mortalitatea la un an este de 9% la cei la care inducerea aritmiilor a fost suprimată și la 43% la bolnavii la care aritmiile au rămas inductibile.

Ghidarea tratamentului antiaritmic preventiv prin testări electrofiziologice seriate este superioară selectării empirice. Rezultatele trialului ESVEM sugerează că ghidarea prin metoda Holter a tratamentului antiaritmic profilactic este la fel de valoroasă ca și ghidarea prin testări electrofiziologice. Testările electrofiziologice seriate sunt costisitoare, invazive, uneori greu acceptate de bolnavi și au o durată prelungită. Utilizarea largă a testărilor electrofiziologice la un important grup de bolnavi asimptomatici nu este necesară.

Profilaxia primară a morții subite vizează prevenirea apariției bolii cardiace ischemice și a complicațiilor acesteia. Aceasta impune combaterea factorilor de risc ai aterosclerozei prin oprirea fumatului, tratarea corectă a HTA, hipercolesterolemiei, diabetului zaharat, obezității etc.

METODE NEFARMACOLOGICE DE PREVENIRE A MORȚII SUBITE

Metode chirurgicale. Aritmiile ventriculare și moartea subită pot fi prevenite prin proceduri care modifică influențele simpatice asupra cordului (excizia ganglionului stelat stâng la bolnavi cu sindromul QT lung), anevrismectomie cu sau fără mapping intraoperator, ventriculotomie subendocardiacă și revascularizarea miocardică. Revascularizarea joacă un rol important în prevenirea morții subite. Studiul CASS a evidențiat că bolnavii cu boală coronariană trivasculară au o supraviețuire la 5 ani de 98% când sunt tratați chirurgical și de 94% când sunt tratați medical. Efectele preventive ale tratamentului chirurgical sunt mai importante la bolnavii cu efectări coronariene trivasculare proximale, la cei cu leziuni stenozante interesând artera coronară principală stângă și la cei care au disfuncție cardiacă (supraviețuirea la 5 ani este de 91% față de 69% la cei care au fost tratați medical). Revascularea chirurgicală modifică condițiile aritmogene miocardice dar 40% dintre morțile care apar după operații sunt reprezentate de morți subite. Efectuarea revascularizării chirurgicale cu intenția prevenirii morții subite nu sunt recomandabile dacă bolnavii au alte indicații majore. Bolnavii care au TV susținute, recurente, pot beneficia de ventriculotomie subendocardică, anevrismectomie și revascularizare coronariană.

Sisteme antitahicardice-defibrilatorii implantate. Sistemele antitahicardice şi defibrilatorii automate implantate sunt un mare progres în prevenirea morţii subite. Aceste sisteme depistează şi tratează tahiaritmiile ventriculare letale. Deoarece sunt încă costisitoare, sunt recomandabile la bolnavii cu TV şi VF la care terapia medicamentoasă ghidată prin monitorizările Holter sau testări electrofiziologice nu este eficace, la cei la care terapia nu este tolerată sau nu este acceptată şi la pacienţii la care aritmiile rămân inductibile după terapia farmacologică, chirurgicală sau ablaţie pe cateter. Sistemele antitahicardice – defibrilatorii determină o reducere importantă a incidenţei morţii subite care este mai mică de 5% după ani de la implantare. Evaluarea eficienţei profilactice a peste 3 600 de sisteme defibrilatorii automate implantate până în 1990 evidenţiază că moartea subită a apărut numai la 2% la un an, 5% la 3 ani şi 7% la 7 ani, comparativ cu 20% până la 30% la cei care nu sunt trataţi. Rezultatele preliminare ale studiului CASH *(Cardiac Arres Study Hamburg)* au arătat că sistemele antiaritmice-defibrilatorii automate sunt superioare tratamentului cu amiodaronă, metropol sau propafenonă în prevenirea morţii subite. Eficienţa profilactică deosebită a acestor sisteme automate impune depăşirea barierei psihologice a costul ridicat, deoarece preţul unui sistem este asemănător cu cel al unei dializări într-un interval de un an.

CAPITOLUL XX

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Prof. dr. L. GHERASIM   Conf. dr. MARIA DOROBANȚU

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă afecţiunea cardiovasculară cea mai răspândită în masa populaţiei şi una dintre problemele cele mai importante de sănătate publică în ţările dezvoltate. Incidenţa HTA este în continuă ascensiune, ceea ce reflectă pe de o parte creşterea populaţiei cu risc hipertensiv, în special a populaţiei de vârsta a III-a, iar pe de altă parte modificarea criteriilor de diagnostic ale HTA. Coborârea progresivă a valorilor TA considerate normale, a fost justificată de creşterea incidenţei bolilor cardiovasculare la indivizi cu TA chiar foarte uşor crescută (>140/90 mmHg). De altfel, HTA este recunoscută ca fiind factorul de risc major pentru ateroscleroză cu localizare în special coronariană, cerebrală şi renală şi reprezintă principala cauză de morbiditate şi de mortalitate cardiovasculară şi generală în majoritatea ţărilor industrializate.

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

În sensul fiziologic al termenului nu se poate vorbi de HTA, ci de TA a fiecărui individ. În sensul medical al termenului, HTA există ca recunoaştere a unor valori tensionale dincolo de care creşte riscul de apariţie a unor complicaţii cerebrale, cardiace sau renale. Pentru stabilirea limitei între valorile normale şi patologice ale TA privite prin prisma riscului cardiovascular, au fost efectuate studii mari epidemiologice cuprinzând mii de subiecţi atât de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), cât şi de Joint National Commitee (JNC) asupra Detectării, Evaluării şi Tratamentului HTA din Statele Unite ale Americii. Astfel, conform ultimului raport al JNC publicat în 1993, se consideră ca valori normale ale TA, valorile situate între 110 şi 130 mmHg pentru TA sistolică (TAS) şi între 65–85 pentru TA diastolică (TAD).

HTA este definită ca o creştere persistentă a TA sistolice şi diastolice peste valorile de 140/90 mmHg. Aceste valori patologice variază însă cu vârsta individului (tabelul I).

TABELUL I

Valorile patologice ale TA în funcţie de vârstă

Vârsta	*TA sistolică (mmHg)*	*TA diastolică (mmHg)*
3–5 ani	116	76
6–9 ani	122	78
10–12 ani	126	82
13–15 ani	136	86
16–18 ani	140	90
>18 ani inclusiv la vârstnici	140	90

În determinarea TA trebuie respectate anumite norme unanim acceptate şi prezentate în tabelul II.

TABELUL II

Normele care trebuie respectate în măsurarea TA

I. Condiții pentru pacient:
  A. Postură
    1. Determinarea TA să se facă după 5 minute de repaus, în decubit dorsal sau poziție șezândă
    2. Brațul să fie la nivelul inimii
    3. La pacienții peste 65 ani, diabetici sau aflați sub tratament antihipertensiv, TA se va măsura și în ortostatism, imediat și la 2 minute după schimbarea poziției
  B. Circumstanțe
    1. Fără consum de cafea în ora precedentă examinării
    2. Fără fumat cu minimum 15 minute anterior măsurătorii
    3. Fără consum de stimulente adrenergice exogene
    4. Cabinet medical liniștit, încălzit
    5. Dialogul medicului cu pacientul să fie calm și să inspire încredere pentru a elimina efectul de „bluză albă"
    6. Este preferabilă monitorizarea TA timp de 24 ore în ambulator

II. Echipament
  A. Grosimea manșetei tensiometrului să fie 2/3 din lungimea brațului
  B. Manometrul să fie calibrat la fiecare 6 luni
  C. Pentru copiii mici și foarte mici se preferă metoda Doppler

III. Tehnică
  A. Număr de determinări:
    1. La fiecare vizită se fac minimum 2 determinări spațiate prin câteva minute
    2. Pentru diagnostic sunt necesare 3 seturi de determinări la interval de cel puțin 1 săptămână
    3. Inițial se determină TA la ambele brațe; dacă TA diferă se folosește brațul cu TA cea mai mare
    4. Dacă TA este mare, în special sub vârsta de 30 ani, se determină TA la unul din membrele ~~inferioare~~
  B. Corectitudinea determinării
    1. Se umflă camera de presiune repede până la o presiune cu 20 mmHg deasupra TAS
    2. Se desumflă camera de presiune cu câte 3 mmHg la fiecare secundă
    3. Valoarea TAD este identificată prin dispariția zgomotelor (faza V. Korotkoff), exceptând copiii unde se folosește faza IV Korotkoff (diminuarea lor).

Pentru diagnosticul corect de HTA este necesară obținerea a minimum 3 seturi de valori tensionale crescute peste normal determinate la interval de cel puțin 1 săptămână. Dacă însă la prima vizită medicală TA este mult crescută (ex: 180/110 mmHg) în condițiile respectării celorlalte reguli menționate, bolnavul trebuie considerat hipertensiv chiar din acel moment.

Deoarece în cursul a 24 ore există o mare variabilitate a valorilor TA în funcție de diferiți parametrii, în diagnosticul de certitudine al HTA un rol important îl are monitorizarea TA în ambulator, măsurarea TAS și TAD făcându-se automat la interval de 15 minute în timpul unei zile cu activități curente și la interval de 30 minute în timpul nopții. Avantajele acestei metode constau în diminuarea „efectului de bluză albă" (creșterea TA sistolice determinată de stresul examenului medical), afirmarea cu certitudine a diagnosticului de HTA, depistarea inversiunii ritmului nictemeral (ceea ce marchează gravitatea HTA), depistarea unor pusee de creștere sau de scădere a TA. Metoda este însă costisitoare și de aceea se folosește numai în cazuri selecționate, când prin metoda clasică nu există certitudinea diagnosticului.

HTA astfel diagnosticată poate fi clasificată pe baza a două criterii majore:

1. criteriul etiologic în funcție de care există *HTA esențială* (primară) fără o cauză cunoscută și *HTA secundară* care poate avea o varietate de cauze;

2. criteriul cantitativ al valorii TA sistolice și diastolice clasifică HTA în funcție de severitatea sa. Din acest punct de vedere, cel de-al V-lea raport al JNC din 1993 propune o nouă clasificare a HTA a adultului bazată și pe impactul creșterii TA asupra organelor țintă (tabelul III).

TABELUL III

Clasificarea HTA la adult în funcție de valorile TA (JNC)

Categorie	*TAS (mmHg)*	*TAD (mmHg)*
TA normală	130	85
TA „high normal“	130–139	85–89
HTA Stadiul I (ușoară)	140–159	90–99
HTA Stadiul II (moderată)	160–179	100–109
HTA Stadiul III (severă)	180–209	110–119
HTA Stadiul IV (foarte severă)	⩾210	⩾120

Un subcomitet al IMS (Societatea Internațională de Hipertensiune) a propus în 1993 o altă clasificare (tabelul IV), bazată, de asemenea, pe nivelele TA.

TABELUL IV

Clasificarea HTA (OMS/ISH)

Categorie	*TAS (mmHg)*		*TAD (mmHg)*
Normotensiune	<140	și	<90
HTA ușoară	140–180	și/sau	90–105
subgrup: de graniță	140–160	și/sau	90–95
HTA moderată și severă	⩾180	și/sau	⩾105
HTA sistolică izolată	⩾140	și	<90
subgrup: de graniță	140–160	și	<90

În Europa, clasificarea OMS/ISH este mult mai răspândită și mai acceptată. De asemenea, pentru practică se folosește frecvent o clasificare bazată pe valorile TAD: a) HTA ușoară = TAD 90 –104 mmHg; b) HTA moderată = TAD 105–114 mmHg; c) HTA severă = TAD>115 mmHg.

În oricare din clasificările amintite HTA accelerată sau malignă este considerată ca o formă specială de HTA, sub aspect fiziopatologic, clinic şi evolutiv (vezi „Urgenţe hipertensive").

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

HTA esenţială (HTAE) este o boală cu răspândire în masă, afectând aproximativ 10% din populaţia generală, 25% din persoanele care au depăşit 40 ani şi 40% din cele peste 64 ani.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa HTA variază între 5–10% în ţările slab dezvoltate şi 10–20% în ţările industrializate. Se estimează astfel că în SUA sunt peste 57 milioane de hipertensivi, în Franţa 7–8 milioane, iar în Germania fiecare al 5-lea locuitor are HTA. Răspândirea bolii pe glob este inegală, ea fiind influenţată de condiţiile socio-economice, mediul geografic, compoziţia solului şi a apei potabile, ceea ce pledează pentru intervenţia acestor factori în patogenia bolii.

HTA esenţială cronică apare de regulă după 30 ani, frecvenţa ei crescând odată cu vârsta, iar în cadrul aceleiaşi categorii de vârstă frecvenţa bolii este mai mare la persoanele de rasă neagră. Incidenţa bolii este relativ echilibrată între cele două sexe până la vârsta de 60 ani, după care creşte la femei.

Deşi se apreciază că aproximativ jumătate din hipertensivi au HTA uşoară, totuşi studiul Framingham a demonstrat că şi creşterile mici ale TA sunt potenţial periculoase, contribuind la scurtarea duratei de viaţă.

Acelaşi studiu epidemiologic demonstrează că nu numai valorile TA diastolice se corelează cu creşterea riscului cardiovascular, ci şi cele sistolice. Riscul crescut de accidente în HTA sistolică la persoanele vârstnice este explicabil tocmai prin particularităţile patogenice ale HTA la această grupă de vârstă (vezi „Forme speciale de HTA").

FACTORII ETIOLOGICI

HTA esenţială (idiopatică sau primară), deşi are frecvenţa cea mai mare din totalul HTA (peste 75–90%) nu are o etiologie clară. În absenţa unei etiologii certe o atenţie deosebită se acordă condiţiilor socio-economice, precum şi factorilor individuali sau de grup a căror prezenţă creşte riscul de apariţie al HTA esenţiale.

În această categorie de factori etiologici se înscriu ereditatea, vârsta, sexul, rasa, factorii de mediu, supragreutatea, fumatul, consumul de alcool şi de cafea, asocierea cu alte stări morbide.

Ereditatea. Studiile epidemiologice efectuate pe familii de hipertensivi şi în special pe gemeni, au demonstrat rolul factorului ereditar în geneza HTA esenţiale, contribuţia acestuia fiind apreciată în medie între 30 şi 60%.

Astfel, studiile epidemiologice de la Framingham demonstrează pe grupuri de indivizi cu patrimoniu genetic mai mult sau mai puțin asemănător (gemeni mono- sau dizigoți, frați, rude îndepărtate) corelații între prezența HTA la părinți și descendenți direcți, chiar dacă condițiile de mediu în care se dezvoltă descendenții sunt diferite. Aceste corelații sunt semnificative pentru gemeni și în special pentru cei monozigoți atât în ceea ce privește TA sistolică cât și diastolică. Nu s-a putut demonstra o transmisie genetică de tip mendelian în HTA esențială; în schimb se pot transmite genetic diferite anomalii celulare care intervin în patogenia hipertensiunii.

Sexul nu reprezintă un factor determinant al TA, ci are valoare numai în corelație cu alți factori de risc. Se remarcă însă incidența și severitatea mai mică a HTA la femei până la menopauză, probabil datorită relativei hipovolemii secundare pierderilor menstruale lunare. După vârsta de 50–60 ani, HTA este mai frecventă la femei, în special în țările industrializate.

Vârsta. După vârsta de 60 ani se constată o creștere a TA (cu 5–10 mm Hg/an) determinată în special de reducerea elasticității vaselor. Această creștere a TA sistolice considerată până de curând „fiziologică" s-a dovedit că sporește riscul de accidente cerebrale vasculare. În prezent HTA la persoanele vârstnice nu mai este considerată un proces fiziologic.

Rasa. Incidența HTA crește la populația adultă de rasă neagră care trăiește în țările dezvoltate, comparativ cu rasa albă. Negrii prezintă o HTA ce evoluează cu hipervolemie și activitate reninemică plasmatică scăzută, ceea ce sugerează anomalii de transport transmembranar ale Na. Probabil că diminuarea excreției de Na la negrii este o măsură de adaptare la clima uscată și călduroasă în care trăiesc. În condițiile unei diete cu conținut crescut în sare, negrii din mediile urbane dezvoltă mult mai frecvent HTA.

Aportul alimentar de sare. Aportul excesiv de sare este factorul etiologic cel mai implicat în apariția HTA. Rolul patogenic al sodiului în HTAE sugerat încă din 1936 a fost demonstrat ulterior prin cercetări epidemiologice, experimentale, clinice și terapeutice.

Studii epidemiologice efectuate pe loturi mari populaționale au evidențiat creșterea prevalenței HTAE la popoarele care consumă sare în exces, comparativ cu cele la care consumul de sare este foarte mic; la șobolan au fost obținute modele experimentale de HTA numai prin creșterea ingestiei de sare. Dahl a demonstrat că există un tip genetic de șobolan care dezvoltă rapid HTA malignă dacă sunt supuși unei diete hipersodate. Participarea Na în patogenia HTAE este susținută și de efectele benefice ale dietei hipo- sau desodate și a tratamentului diuretic la hipertensivi.

Trebuie remarcat că nu există la toți indivizii o relație cauzală între consumul de sare și nivelul TA, deși rolul patogenic al Na este bine demonstrat (vezi capitolul „Patogenic"). Această variabilitate de răspuns al hipertensivilor la ingestia crescută de sare se explică prin diferențele ce apar în excreția Na și transportul transmembranar al Na. Astfel, rinichiul normal poate adapta eliminările de sodiu în funcție de nivelul plasmatic al acestui ion și al volemiei.

Alterarea excreției de sodiu, din diferite cauze, modifică echilibrul sodiului din organism manifestat atât prin creșterea sodiului total din organism cât și prin creșterea conținutului de Na în peretele arterial. Acumularea de Na în pereții vasului se realizează prin alterarea mecanismelor de transport transmembranar al sodiului (vezi „Patogenia HTAE") care sunt genetic determinate.

Astfel, numai o anumiă populaţie de hipertensivi, apreciată la 20–40%, reacţionează prin creşterea TA la consumul crescut de sare (peste 10 g/24 ore). Se selectează astfel o categorie de hipertensivi cu „sensibilitate crescută la sare“ care răspund favorabil la reducerea ingestiei de sare şi tratament diuretic. În concluzie, consumul crescut de sare rămâne un factor important de risc în apariţia HTAE numai dacă se corelează cu existenţa unor anomalii genetice în transportul transmembranar al Na.

Aportul alimentar de alţi ioni (calciu, potasiu, magneziu) a) Unele studii epidemiologice sugerează o asociere inversă între *conţinutul de Ca* în alimente şi TA; deficienţa calciului ar creşte incidenţa HTA mai ales în asociere şi cu creşterea ingestiei de sodiu. Creşterea aportului alimentar de Ca nu determină însă o reducere evidentă a TA, astfel încât persistă încă incertitudini privind rolul calciului exogen în geneza HTAE.

b) Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, că o dietă bogată în *potasiu* (K) protejează împotriva HTA, în timp ce deficitul de K creşte TA. Rolul K în patogenia HTA este strâns corelat de rolul ionului de Na.

c) Dovezi sugestive există şi în ceea ce priveşte asocierea dintre dieta cu conţinut scăzut în *magneziu* şi HTA şi totuşi nu sunt până în prezent date convingătoare care să justifice suplimentarea ingestiei de magneziu în efortul de a reduce TA.

Obezitatea. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că HTA este mai frecventă la indivizii obezi, în special dacă obezitatea afectează predominent partea superioară a trunchiului. Cei mai vulnerabili sunt copiii şi adolescenţii obezi. Între obezitate şi HTA există interrelaţii complexe care interesează mecanismele centrale de reglare vasculo-metabolică, precum şi rezistenţa la insulină şi hiperinsulinemia (vezi cap. „Patogenie“).

Consumul de alcool chiar moderat (între 40 ml şi 160 ml etanol/24 ore) în special de bere şi vin, creşte valorile tensionale. Asociat cu alţi factori de risc pentru HTA (fumat, consum de cafea, factori psihoemoţionali), alcoolul favorizează creşteri tensionale chiar la un consum mai mic zilnic, crescând în acelaşi timp riscul de mortalitate coronariană. Alcoolul determină creşterea debitului cardiac (DC) şi a frecvenţei ventriculare, secundare probabil creşterii activităţii nervoase simpatice. El pare să aibă şi un efect presor al cărui mecanism este incert. HTA indusă de alcool poate fi reversibilă la întreruperea consumului.

Fumatul determină creşteri de scurtă durată a TA prin eliberare de norepinefrină din terminaţiile nervoase adrenergice mediată de nicotină. Deşi nu reprezintă o cauză propriu-zisă a HTA, fumatul creşte riscul complicaţiilor cardiovasculare şi cerebrale ale HTA, ca şi evoluţia spre HTA malignă.

Cafeaua prin cofeina pe care o conţine poate determina creşteri acute ale TA datorită vasoconstricţiei pe care o induce. De obicei apare însă o toleranţă la efectul său presor.

Sedentarismul creşte riscul de apariţie a HTA cu atât mai mult cu cât se asociază de obicei cu obezitatea. Exerciţiile fizice susţinute, izotonice, constituie o modalitate de prevenţie sau de tratament nefarmacologic al HTA.

Factori psihoemoţionali legaţi de tipul de personalitate, de stres, de tipul de activitate au rol etiopatogenic în special în determinarea puseelor de HTA numai în corelaţie cu ceilalţi factori, mai ales genetici.

Asocierea acestor factori cu diabetul zaharat, diateza urică sau **ateroscleroza** creşte de 2–3 ori riscul de apariţie al HTA datorită unor factori etiopato-

genici comuni. Interrelaţiile acestor afecţiuni se reflectă şi în tratamentul HTA, în special în tratamentul cu diuretice şi betablocante. **Policitemia vera** este frecvent asociată cu HTA datorită hipervâscozităţii pe care o determină.

PATOGENIA HTA

HTA esenţială se caracterizează printr-o mare heterogenitate patogenică. În iniţierea, menţinerea şi progresiunea bolii intervin o multitudine de factori patogenici care se intercorelează. Dintre aceştia mai importanţi sunt factorii hemodinamici, factorul genetic, sodiul, factori neurogeni, endocrini şi umorali, reactivitatea vasculară.

1. FACTORII HEMODINAMICI ÎN HTAE

În plan hemodinamic HTA reprezintă tulburarea relaţiei dintre debitul cardiac (DC) şi rezistenţa vasculară totală (RVT) prin amplificarea simultană sau succesivă a celor doi parametri. Cum aceştia depind, la rândul lor, de alţi factori hemodinamici, umorali sau nervoşi care modifică direct sau indirect relaţia flux-rezistenţă se admite că HTA este rezultatul final al intervenţiei tuturor acestor elemente (fig. 1).

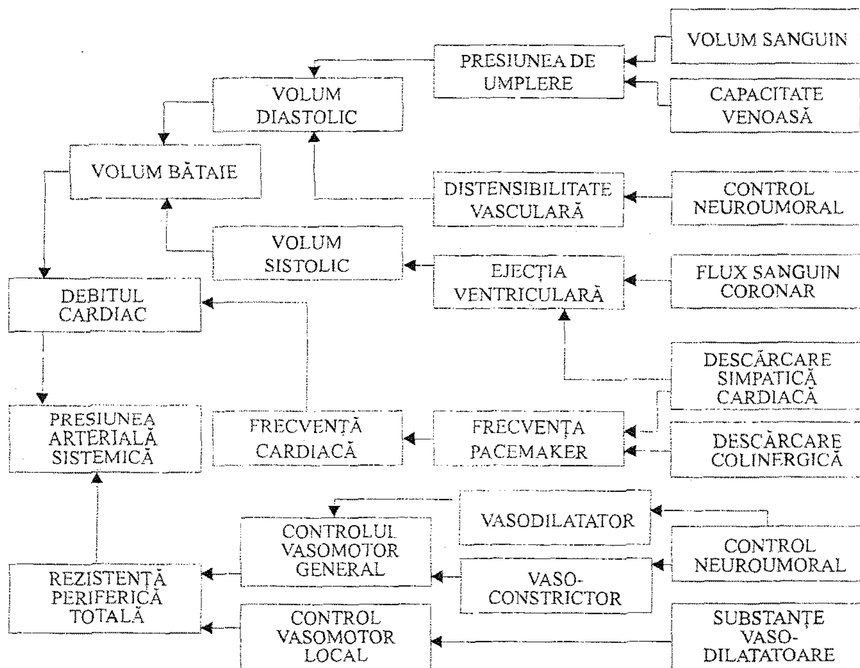


Fig. 1. – Factorii determinanţi ai presiunii arteriale sistemice.

a) **Debitul cardiac** este un determinant direct al TA, deşi rolul său a fost o vreme minimalizat. DC este dependent de: frecvenţa ventriculară şi volumul sistolic, influenţat la rându-i de contractilitatea miocardică, pre- şi postsarcina VS. Fiecare dintre aceşti parametrii poate modula valoarea DC.

Conform formulei hemodinamice clasice, DC poate produce o creştere stabilă a TA numai dacă creşte RVP sau există o RVP „necorespunzătoare" pentru un debit crescut. În condiţiile unei rezistenţe vasculare normale, creşterea DC determină numai HTA de graniţă.

Existenţa unui DC crescut la debutul HTAE pare astăzi un fapt acceptat, care rezultă din majoritatea studiilor hemodinamice. Creşterea iniţială a DC determinată de acţiunea factorilor neurogeni asupra cordului este urmată la un interval de timp variabil de creşterea RVT. Modificarea RVT reflectă la început fie fenomenul de autoreglare miogenă declanşat de creşterea de debit, fie influenţa simultană a creşterii activităţii simpatice atât asupra DC cât şi a vaselor de rezistenţă. Pe măsură ce RVT creşte sub influenţa şi a celorlalţi factori ce o modulează, DC se normalizează sau se reduce. Astfel, se trece progresiv de la un profil hemodinamic caracterizat prin DC crescut – RVT normală sau scăzută, profil comun HTA uşoare, la un alt pattern hemodinamic, DC normal sau scăzut – RVT crescută, întâlnit în HTA severă şi foarte severă.

b) **Rezistenţa vasculară totală** reprezintă mecanismul hemodinamic cel mai important de producere şi progresiune a HTAE. *Factorii care condiţionează RVT sunt funcţionali sau organici.* Ei pot fi *reversibili, parţial reversibili* sau *ireversibili.* Ponderea intervenţiei fiecăruia dintre aceştia în creşterea RVT variază în funcţie de stadiul evolutiv al HTA.

Astfel, creşterea RVT în HTA este determinată de multiplii factori, care îşi corelează acţiunile: 1) nivelul activităţii simpatice; 2) intervenţia sistemului renină-angiotensină (R–Ag); 3) reactivitatea vasculară anormală; 4) mecanismele de autoreglare locală (miogenă sau prin intervenţia factorilor metabolici); 5) modificările structurale ale vaselor de rezistenţă. Aceşti factori pot juca un rol important în variaţiile rapide şi de scurtă durată a RVT (ex. factorul nervos simpatic), dar majoritatea acţionează conjugat, pe termen lung. Modificările structurale ale arterelor musculare şi arteriolelor constituie elementele cele mai importante de creştere, pe termen lung, al RVT; potenţialul lor de reversibilitate este limitat, dar unele intervenţii farmacologice în tratamentul HTA par a conduce la regresia lor.

În evoluţia HTAE, RVT variază în limite destul de largi; ea poate fi normală sau chiar redusă în HTA uşoară şi întotdeauna crescută – până la de 2–3 ori valoarea normală – în HTA severă. Creşterea RVT se realizează progresiv în funcţie de importanţa factorilor care o influenţează şi de interrelaţiile dintre acestia.

RVT reprezintă suma tuturor rezistenţelor vasculare regionale, dar între acestea există mari diferenţe care pot juca un rol important în dezvoltarea complicaţiilor HTA. Astfel, la nivelul creierului, rinichiului şi inimii, rezistenţele vasculare sunt mult mai mari în raport cu alte organe, ceea ce favorizează apariţia unor complicaţii severe la nivelul acestor organe („organe ţintă"). Această diferenţă între rezistenţele vasculare regionale se datorează în primul rând amploarei modificărilor structurale ale arteriolelor din diferite organe, precum şi diferenţelor de răspuns al vaselor la stimulii presori.

2. FACTORII NEUROGENI ÎN HTAE

Contribuția factorilor neurogeni în inițierea și progresiunea unor forme de HTA pare logică, dat fiind rolul acestora în reglarea TA.

În experiment, lezarea unor structuri anatomice cu rol în reglarea TA din **sistemul nervos central,** conduce la producerea unor creșteri tensionale acute sau chiar cronice mai prelungite. Astfel, HTA poate fi inițiată de leziuni ale hipotalamusului anteromedial, ale ariei antero-ventrale a ventriculului III, a nucleului tractusului solitar. Aceste regiuni au conexiuni cu centrii vasomotori, cu hipofiza posterioară sau cu tonusul centrilor vegetativi superiori.

În clinică există o relație strânsă între *stresul mental și emoțional* și o creștere temporară a TA, iar la persoanele hipertensive stresul psihoemoțional produce invariabil oscilații presionale mai ample și mai durabile.

Fenomene inverse au loc în condiții de relaxare și liniște. Reacțiile nervoase anormale la stimulii din mediu, își au drept efectori sistemul nervos simpatic.

Sistemul nervos simpatic (SNS) ocupă o poziție cheie în reglarea TA și a homeostazei circulatorii prin componentele sale centrale, căile aferente și eferente distribuite cordului, vaselor, rinichiului. Activitatea SNS exercitată la nivelul organelor efectoare prin intermediul neurotransmițătorului său, norepinefrina (NE), este intercorelată cu activitatea altor sisteme umorale vasopresoare sau depresoare.

Orice condiție care determină hiperreactivitate simpatică antrenează de cele mai multe ori creșteri tranzitorii ale TA la un individ normal sau creșteri paroxistice ale valorilor TA pe fondul unei HTA cronice stabile.

Mecanismele activării presoare simpatice sunt multiple (fig. 2) și pot constitui, izolat sau în asociere, un scenariu rațional de producere sau menținere a HTA.

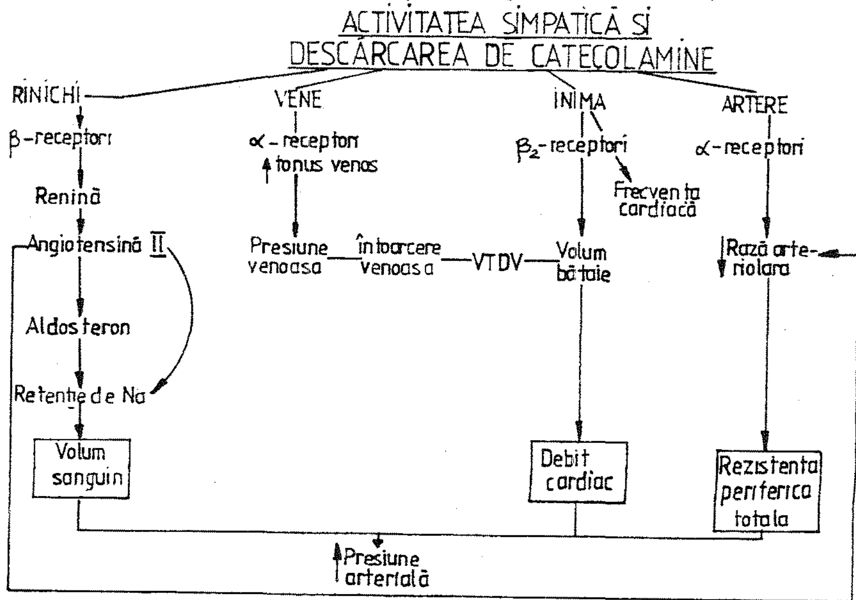


Fig. 2. – Mecanismele reglării simpatice a presiunii sanguine.

Astfel: a) stimularea alfa-1 receptorilor adrenergici distribuiți pe fibra musculară netedă a vaselor de rezistență determină arterioloconstricție cu creșterea consecutivă a RVT; b) stimularea inimii prin intermediul beta-1 receptorilor determină creșterea inotropismului și a cronotropismului și secundar a DC; c) stimularea vaselor de capacitanță, via alfa receptorilor induce vasoconstricție cu creșterea întoarcerii venoase și deci a DC; d) stimularea receptorilor beta adrenergici renali declanșează hipersecreția de renină de către aparatul juxtaglomerular și prin aceasta o cascadă de reacții presoare complexe.

Hiperactivitatea simpatică se traduce prin semne clinice (tahicardie, labilitatea ritmului cardiac, transpirații, dermografism pozitiv, labilitatea valorilor tensionale etc.), DC crescut și RVT normală sau ușor crescută și creșterea concentrației plasmatice și urinare a catecolaminelor (CA).

Există o suprapunere parțială a valorilor plasmatice ale NE între persoanele hipertensive și normotensive, dar cu o creștere semnificativă a epinefrinei (E) la subiecții tineri hipertensivi față de vârstnici. Aceste date sunt concordante cu observațiile clinice, care arată semne de hiperactivitate simpatică în special la tineri și adulții tineri și în stadiile de început ale HTAE, situații care și justifică tratamentul cu betablocante la acești bolnavi. În stadiile avansate ale HTA, alte mecanisme presoare devin predominante.

Disfuncția baroreceptoare este dovedită ca mecanism presor în HTA experimentală și posibil să joace un rol și în HTA umană. Astfel, cu avansarea în vârstă apare o diminuare a sensibilității baroreceptoare, care se manifestă printr-o readaptare a arcului baroreflex la un nivel mai ridicat al TA. Nu este precizat dacă scăderea controlului baroreflex este cauza HTA sau regiunea baroreflexă este afectată secundar prin hipertensiune.

În creșterea pragului de stimulare a baroreceptorilor și în variațiile răspunsului efector, sunt astfel incriminate:

a) reducerea sensibilității baroreceptorilor, secundară modificărilor structurale arteriosclerotice ale peretelui arterial, în aria baroreceptoare;

b) reducerea distensibilității peretelui arterial, modificat structural, la variațiile tensionale;

c) degenerarea structurii terminațiilor nervoase baroreceptoare;

d) modificări adaptative în căile nervoase aferente și eferente, ca și în răspunsul efector cardiovascular.

3. ANOMALII ALE TRANSPORTULUI TRANSMEMBRANAR DE IONI

În ultimul deceniu s-au adus numeroase argumente privind existența unor anomalii ale transportului transmembranar de ioni, în primul rând de sodiu, în patogeneza HTAE. Aceste anomalii ar avea o bază genetică, dar pot să apară și în condițiile unui aport necorespunzător de sodiu. Acumularea de sodiu intracelular și apoi de calciu, în fibra netedă musculară vasculară, ar avea drept urmare creșterea reactivității vasculare la stimulii presori, umorali și neurogeni.

A) Există astăzi multiple dovezi experimentale privind alterările sistemului de **transport transmembranar al sodiului** în HTAE.

Prin studii efectuate in vitro pe hematii şi celula musculară netedă s-au identificat mai multe sisteme de transport de Na prin membrana celulară şi care au rol variabil în patogeneza HTA.

a) *Transportul pasiv* al Na în celulă care se face prin canale specifice sau nespecifice conform gradientului electrochimic şi care are un rol minor în acumularea intracelulară de Na.

b) *Transportul facilitat* presupune transferul Na prin membrană cu ajutorul altor ioni (dacă celălalt ion este situat pe partea opusă a membranei se realizează un sistem de contra-transport, iar dacă celălalt ion se află de aceeaşi parte a membranei, sistemul este cunoscut sub numele de co-transport). Se cunosc trei sisteme de transport facilitat al Na, toate cu determinism genetic, şi implicate în patogenia HTAE; sistemul de contra-transport Na-Na, sistemul de contra-transport Na-Ca şi sistemul de co-transport Na-K care joacă un rol important în reabsorbţia Na la nivelul ansei Henle.

c) *Transportul activ* al Na prin membrana celulară este cel mai important şi se realizează de către pompa de Na care transportă Na în afara celulei şi K în interiorul celulei contra gradientelor de concentraţie. Pompa de Na, prezentă în toate membranele celulare, este de fapt o enzimă – ATP-ază dependentă de Na şi K – care prin scindarea adenozintrifosfatului intracelular (ATP) furnizează energia necesară transportului de Na^+ şi K^+. Activitatea acestei pompe este stimulată de creşterea concentraţiei extracelulare de K^+ şi a celei intracelulare de Na^+ şi este inhibată de modificările în sens invers ale acestor ioni, de prezenţa glucozizilor cardiaci aflaţi în mediul extracelular, precum şi de hormonul natriuretic plasmatic (HNP) care capătă în acest fel un rol important în patogeneza HTA. HNP este un polipeptid secretat de hipotalamus ca răspuns la creşterea volemiei şi încărcarea cu sare şi/sau la activarea simpaticului central. Acţiunea sa rapidă şi de scurtă durată de inhibare a pompei de sodiu (fig. 3) reduce reabsorbţia renală de sodiu la nivelul tubului contort distal (efect natriuretic), iar la nivelul celulei musculare netede vasculare produce diminuarea efluxului de sodiu cu creşterea consecutivă a concentraţiei sale intracelulare ceea ce, prin mecanism de schimb Na-Ca, antrenează creşterea concentraţiei intracelulare de calciu şi secundar, a contractilităţii muşchiului neted vascular (vasoconstricţie).

În acest fel HNP face legătura între defectul genetic al membranei celulare tubulare renale şi creşterea rezistenţei vasculare periferice caracteristice HTAE.

Alterarea oricărui mecanism de transport transmembranar al Na are ca urmare acumularea crescută de Na în peretele vascular, ceea ce determină edem celular, diminuarea razei vasului şi creşterea RVT, precum şi exacerbarea răspunsului vascular la substanţele presoare.

Cercetările ultimilor ani au demonstrat anomalii şi în transportul transmembranar al altor cationi (Ca^{+2}, Mg^{+2}, K^+) cu posibil rol în HTAE.

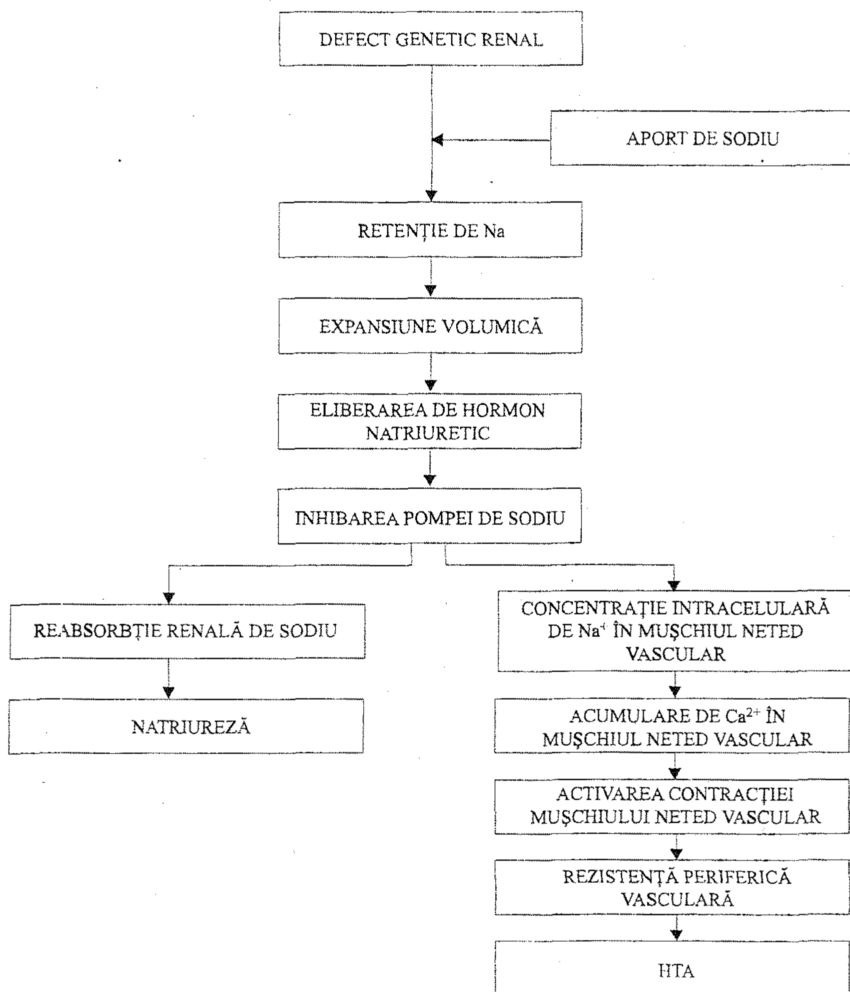


Fig. 3. – Schema relației dintre Na^+ și HTAE.

B) Rolul important pe care îl are **ionul de calciu** în concentrația celulei musculare netede vasculare justifică atenția deosebită acordată acestui cation în geneza HTAE. Creșterea concentrației intracelulare a Ca^{2+} urmată de stimularea vasoconstricției poate fi determinată de creșterea influxului, reducerea efluxului sau alterarea sistemelor de depozitare intracelulară a Ca (reticulul sarcoplasmic și mitocondria). Studiile experimentale sugerează că în HTAE pot să apară dereglări ale sistemului de schimb Na^+–Ca^+ în sensul creșterii Na intracelular secundar alterării mecanismelor sale de transport, cu reducerea secundară a gradientului electrochimic transmembranar al Na și scăderea energiei necesară

expulziei Ca din celulă. Scăderea efluxului de Ca crește concentrația sa intracelulară, deci și contractilitatea celulei netede musculare (fig. 4). Astfel, prin interrelația cu mecanismele de transport de Na, Ca constituie calea patogenică finală prin care creșterea concentrației de Na intracelular crește tonusul și reactivitatea vasculară.

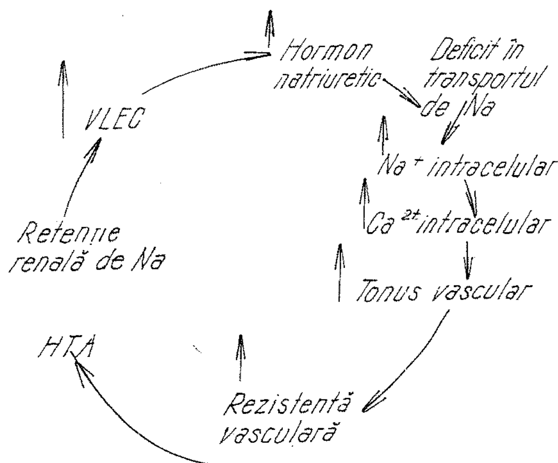


Fig. 4. – Schema interrelației Na^{+}–Ca^{2+} în patogenia HTAE.

Secundar alterării echilibrului Ca în mușchiul neted vascular apar modificări în metabolismul nucleotidelor ciclice cu creșterea raportului în GMP ciclic și AMP ciclic, raport ce joacă un rol important în apariția hipertoniei celulelor musculare netede.

C) Studii experimentale la șobolan sugerează că **ionul de potasiu (K)** ar avea rol protector pentru HTAE prin reducerea secreției de renină și a răspunsului presor al mușchiului neted vascular la substanțe presoare și printr-un posibil efect vasodilatator, în special la indivizii cu sensibilitate la sare.

În concluzie, anomaliile de transport transmembranar de cationi, dintre care Na este cel mai important, asociate cu hipersecreția de HNP și creșterea ingestiei de sare, pot constitui verigi patogenice ale HTAE.

4. REACTIVITATEA VASCULARĂ ÎN HTAE

În patogenia HTAE hiperreactivitatea vasculară are un rol important. În termeni fiziologici creșterea reactivității vasculare trebuie înțeleasă în primul rând ca un răspuns anormal vasoconstrictor la stimulii normali neurogeni, umorali sau miogeni și mai puțin ca un răspuns normal la factori anormali de mediu. Astfel, studiile efectuate pe vase izolate sau pe teritorii vasculare în HTA experimentală au relevat creșterea sensibilității vasului la stimulii vasoactivi

obişnuiţi (vasopresină, catecolamine, angiotensină II) în sensul scăderii concentraţiei prag de substanţă vasoactivă necesară activării vasoconstricţiei.

Hiperreactivitatea vasculară poate precede instalarea HTA şi poate fi independentă de nivelul TA. Apariţia precoce a modificărilor funcţionale ale vasului sugerează existenţa unor mecanisme celulare care modulează răspunsul la stimulii presori. Răspunsul normal al vasului la agenţii presori depide de integritatea funcţională a membranei celulare, de interacţiunea dintre Ca intracitoplasmatic şi sistemul de conctracţie-relaxare, distribuţia intracelulară a nucleotidelor ciclice şi interacţiunea dintre agoniştii şi receptorii vasculari. Prin modificarea lor, toţi aceşti factori pot creşte reactivitatea vasculară. Mai importante sunt anomaliile membranei celulare, determinate genetic, care alterează transportul transmembranar pasiv sau activ al cationilor Na^+, K^+, Ca^{+2} cu repercusiuni asupra activităţii contractile a muşchiului neted vascular determinate în primul rând de creşterea concentraţiei intracelulare de Ca. Menţinerea pe perioadă prelungită a unei concentraţii intracelulare crescute de Ca va determina o contracţie tonică cu reducerea secundară a relaxării vasculare. Creşte astfel tonusul vascular şi secundar, reactivitatea vasculară. Într-un mod similar alterarea interacţiunii dintre agonişti şi receptori vasculari, în sensul diminuării răspunsului beta receptorilor la stimularea cu substanţe agoniste sau creşterii răspunsului alfa receptorilor vasculari la substanţele presoare, pare să joace un rol important în creşterea reactivităţii vasculare.

Un rol important în modularea tonusului vascular îl **are endoteliul vascular** datorită capacităţii sale de a secreta substanţe vasoactive cu rol vasodilatator (prostaglandina PGI_2 şi PGE_2 şi EDRF) sau cu un puternic rol vasopresor (endotelina). Se apreciază că endotelina realizează cea mai puternică vasoconstricţie dintre toate substanţele cunoscute, de lungă durată şi pe toate teritoriile vasculare. Endotelina stimulează şi hipertrofia miocitară majorând reactivitatea vasculară şi pe această cală. Rolul endotelinei în patogenia HTA este, în prezent, aproape unanim acceptat.

În lumina cunoştinţelor actuale se poate concluziona că în HTAE există o modificare intrinsecă a reactivităţii vasculare. Alterările structurale vasculare apar ulterior şi sunt adaptative, amplificând reactivitatea vasculară şi creşterea RVT.

5. SISTEMUL RENINĂ–ANGIOTENSINĂ–ALDOSTERON ÎN HTAE

Cercetările din ultimele decenii au demonstrat rolul important al sistemului R–Ag în reglarea presiunii arteriale şi a balanţei de sodiu. Secvenţa activării sistemului R–Ag este reprezentată schematic în fig. 5. Angiotensina II, primul hormon efector al sistemului, are 2 acţiuni principale (fig. 6): acţiunea vasopresoare urmată de creşterea RVT şi stimularea secreţiei de aldosteron – cel de-al doilea hormon efector al sistemului care va mări reabsorbţia de Na la nivelul tubului contort distal. Pozitivarea balanţei de sodiu este urmată de expansiunea volemică anulând semnalele iniţiale de eliberare a reninei.

Angiotensina II mai are şi alte acţiuni: stimulează hipertrofia miocitară şi vasculară; stimulează receptorii simpatici centrali şi creşte secreţia de Ca; stimulează secreţia de vasopresină; antagonizează efectul factorului natriuretic atrial (FNA); produce vasoconstricţia arteriolei eferente, contribuind la reglarea filtratului glomerular. Alterarea funcţionalităţii acestui sistem urmată de eliberarea în exces de AgII şi aldosteron poate genera HTA.

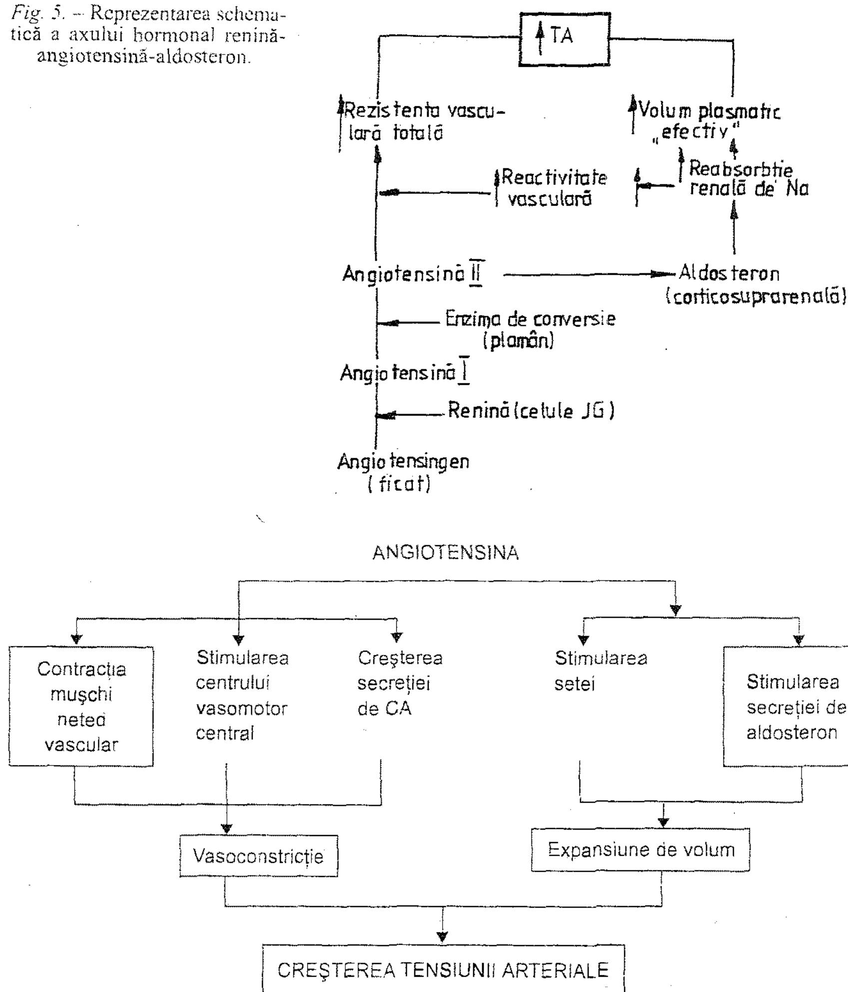


Fig. 5. – Reprezentarea schematică a axului hormonal renină-angiotensină-aldosteron.

Fig. 6. – Mecanismele prin care angiotensina poate produce HTA (după Kaplan).

S-a constatat că între activitatea reninemică a plasmei (capacitatea plasmei de a genera AgI in vitro în condiții standard), (ARP) și eliminarea zilnică de sodiu ca indice al capitalului sodic al organismului, există o strânsă legătură. Se poate vorbi astfel de un profil „renină-sodiu" caracteristic fiecărui individ. În HTAE, boală atât de heterogenă din punct de vedere patogenic, acest profil este foarte variabil. Prin determinarea ARP s-a constatat că la 15–20% din bolnavi ARP este crescută, la 50–60% este nromală, iar la 20–30% este scăzută, ceea ce are implicații prognostice și terapeutice.

HTA hiperreninemică este dominată de vasoconstricție și RVT crescută; se întâlnește în special la tineri care prezintă și o hiperreactivitate a SNS, de aceea răspunde bine la tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie sau/și betablocante. Este o formă de HTA care evoluează rapid cu complicații vasculare.

Hipersecreția de renină pare să fie determinată – conform teoriei lui Sealey – de o heterogenitate de nefroni care se găsește la pacienții cu HTA (nefroni normali și nefroni ischemici) datorită îngustării arteriolei aferente. Excesul de renină produs de subpopulația de nefroni ischemici, crește ARP la diverse nivele, explicând de ce unele persoane au HTA hiper- sau normoreninemică.

HTA cu ARP normală este o formă patogenică intermediară, fiind și cea mai frecventă. În cadrul acestui grup patogenic se disting două subgrupe în funcție de răspunsul hemodinamic renal la perfuzia de soluție salină și angiotensina II. Există astfel: a) un subgrup la care nu apar supresia de renină și creșterea natriurezei în timpul perfuziei saline; sunt indivizi „non modulatori" care au hipersensibilitate la sare și la care sunt eficienți inhibitorii enzimei de conversie; b) un subgrup de hipertensivi „modulatori" care răspund printr-o diureză exagerată la infuzia de soluție salină. La aceștia tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) este mai puțin eficient.

HTA hiporeninemică, care evoluează cu hipervolemie, se întâlnește în special la vârstnici. Hiporeninemia ar putea fi explicată printr-un exces de mineralocorticoizi care printr-un mecanism de feed back negativ induc supresia secreției de renină, precum și prin alterarea mecanismelor de eliberare a reninei. Nivelul de aldosteron este variabil, de obicei fiind normal sau crescut. Este forma de HTA care răspunde bine la tratamentul cu diuretice, blocanți de calciu și alfablocante.

Deși până în prezent nu există decât date fragmentare privind implicarea sistemului R–Ag în patogeneza HTAE, multiple elemente pledează pentru aceasta: 1) sistemul R–Ag reprezintă un element central în reglarea TA și a balanței de sodiu la persoanele normale; 2) sistemul R–Ag este activat în HTA renovasculară, dar printr-un mecanism similar (ischemie intrarenală) pare a fi activat și în HTAE; 3) există o clasă importantă de HTAE hiperreninemică, care răspunde cel mai bine la tratamentul cu IEC; 4) sistemul R–Ag joacă un rol important în remodelarea cardiacă din HTA, precum și în hipertrofia (remodelarea) vasculară; 5) IEC previn și produc regresia hipertrofiei vasculare mult mai activ decât orice clasă de medicamente antihipertensive, care au efect echipotent de scădere a TA.

6. SISTEMELE VASODEPRESOARE ȘI HTAE

HTA poate rezulta nu numai dintr-un dezechilibru al factorilor hemodinamici ci și dintr-un dezechilibru dintre sistemele vasopresoare și cele vasodepresoare plasmatice între care există interrelații strânse.

Principalele sisteme vasodepresoare sunt reprezentate de: a) sistemul prostaglandinelor și b) sistemul kalikrein-kininelor.

a) *Prostaglandinele,* substanțe secretate de diferite țesuturi (prostată, medulara renală, peretele vascular etc.) în funcție de natura lor pot avea acțiune vasodilatatoare (PGI_2, PGE_2, PGF_2), vasoconstrictoare (tromboxanul A_2) sau acțiune modulatoare asupra funcției renale. Majoritatea prostaglandinelor, în

special cele sintetizate în rinichi, au acţiune vasodilatatoare şi natriuretică, încât absenţa sau reducerea lor pot contribui la geneza HTA.

b) *Componentele sistemului kalikreină-chinine* pot fi sintetizate la nivel renal sau în plasmă. Rolul esenţial îl au: kalikreina – enzimă ce acţionează asupra unei alfa$_2$ globuline (chininogenul) de origine hepatică sau renală şi chininele (bradichinina sau lizil-bradichinina) substanţe puternic vasodilatatoare care pot fi transformate în peptide inactive de către enzima de conversie care din această cauză se mai numeşte şi kiniază II.

Sistemul renal kalikreină-chinină intervine în reglarea fluxului sanguin renal, transportul apei şi electroliţilor, precum şi în reglarea altor sisteme enzimatice sau hormonale renale.

Participarea rinichiului în sinteza sistemelor vasodepresoare justifică descrierea unui sistem antihipertensiv renal şi conceptul de *HTA renoprivă*.

De menţionat că există relaţii complexe între cele trei sisteme enzimatice hormonale renale: chinine, prostaglandine şi sistemul R–Ag (fig. 7).

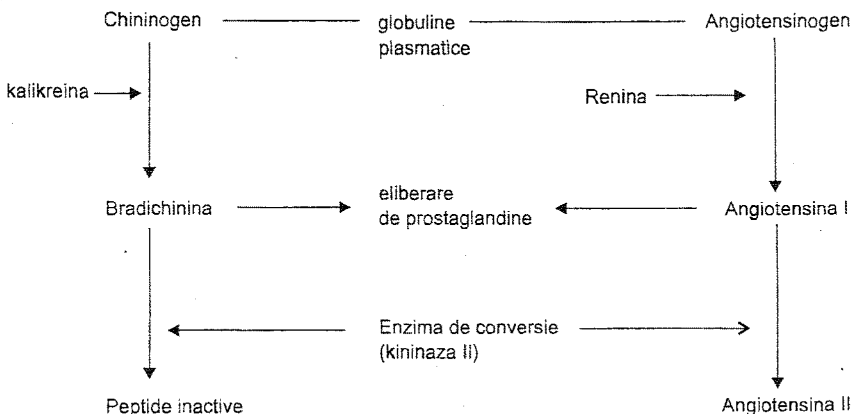


Fig. 7. – Interrelaţiile dintre sistemele kalikreină-chinine, prostaglandine şi renină angiotensină.

Aceste sisteme au efecte opuse asupra circulaţiei renale şi excreţiei de sare şi apă: chininele şi PG sunt vasodilatatoare şi au efect natriuretic, iar sistemul R–Ag are efecte inverse.

Rolul şi contribuţia sistemelor vasodepresoare în geneza şi progresiunea HTA esenţiale sunt minore şi prezintă încă multe necunoscute.

7. HIPERINSULINEMIA ŞI HTAE

În HTAE se constată, relativ frecvent, creşterea concentraţiei plasmatice de insulină, în primul rând la persoanele obeze, cu obezitate de tip troncular. De altfel asociaţia obezitate – HTA – diabet este cunoscută de mult timp, iar în ultimii ani a devenit de o extremă actualitate (sindromul X). La persoanele obeze, hiperinsulinemia este rezultatul creşterii secreţiei pancreatice de insulină

comună tuturor formelor de obezitate, reducerii degradării renale şi a clearance-ului hepatic al insulinei.

Hiperinsulinemia este prezentă însă şi la persoane non-obeze cu HTA, atribuită rezistenţei periferice la insulină. Acest fenomen s-ar explica prin incapacitatea insulinei de a pătrunde în muşchii scheletici când aceştia sunt supuşi unor eforturi mari. O altă explicaţie a hiperinsulinemiei în HTA, ar fi o creştere genetică (sau câştigată) a proporţiei de fibre musculare II B, care au o sensibilitate scăzută la insulină. Hipertensivii ar avea o mai mare proporţie a acestor fibre musculare, care s-ar reduce după efort izotonic – condiţie însoţită de ameliorarea sensibilităţii la insulină şi scăderea TA.

Mecanismele prin care hiperinsulinemia produce HTA par a fi multiple (fig. 8):

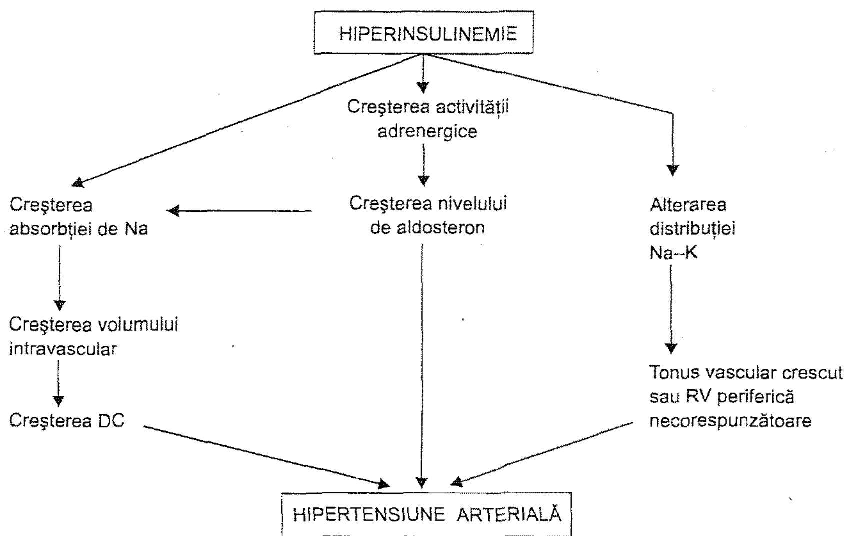


Fig. 8. – Mecanismele patogenice implicate în producerea HTA prin hiperinsulinemie (după Reisin E.).

1. Hiperinsulinemia ar creşte absorbţia renală de sodiu (în nefronul distal şi posibil şi în tubul proximal) şi prin expansiune volemică ar conduce la creşterea TA.

2. Hiperinsulinemia creşte activitatea sistemului nervos simpatic, cu toate consecinţele sale.

3. Insulina favorizează hipertrofia vasculară (şi indirect creşte RVT), datorită rolului său trofic şi prezenţei receptorilor insulinici pe celulele arteriale endoteliale şi musculare netede.

4. Insulina, prin modificarea nivelului acizilor graşi liberi, modulează activitatea Na^+- K^+- ATP-azei, transportul de cationi celulari şi indirect creşte tonusul vascular periferic şi TA.

8. ROLUL RINICHIULUI ÎN HTA

Rinichiul ocupă un loc central în patogeneza HTA prin două mecanisme majore: excreția de sodiu și secreția de renină, cu activarea secundară a sistemului R–Ag prin intermediul cărora poate regla volemia și rezistența vasculară.

Excreția de sodiu reprezintă diferența relativă între cantitatea de sodiu filtrată și cea reabsorbită. Aceasta depinde de mai mulți factori: presiune de perfuzie renală, aport alimentar, concentrația plasmatică de aldosteron și de Ag II, integritatea anatomică și funcțională a epiteliului tubular, rata filtrării glomerulare, integritatea funcțională a sistemului de transport transmembranar ale ionului de sodiu, factori neurogeni. Alterarea unuia dintre acești factori sau a mai multora poate antrena reducerea excreției de sodiu, cu retenție secundară de apă și hipervolemie.

Secreția de renină de către aparatul juxtaglomerular este indusă în principal de reducerea presiunii de perfuzie glomerulară și de reducerea concentrației de sodiu la nivelul maculei densa, dar și de stimularea receptorilor beta adrenergici renali. Activarea sistemului R–Ag este urmată de vasoconstricție arterială și creșterea RVT, dar și de retenție de sodiu. Sistemul R–Ag intervine în retenția de sodiu atât prin intermediul aldosteronului cât și prin mecanisme intrarenale: efect direct al Ag II pe transportul tubular de sodiu; vasoconstricția arteriolei eferente care modifică presiunea capilară peritubulară crescând reabsorbția tubulară de sodiu.

În acest fel între cele două mecanisme renale există o strânsă interdependență în generarea HTA.

Secreția de prostaglandină E_2 de către medulara renală, a componentelor sistemului vasodepresor kalikreină-bradichinină, interrelația cu factorii neurogeni reprezintă și alte mecanisme prin care rinichiul poate interveni în patogeneza HTA.

Există mai multe ipoteze care încearcă să reunească mecanismele patogenice hipertensive renale, dintre care două sunt cele mai importante:

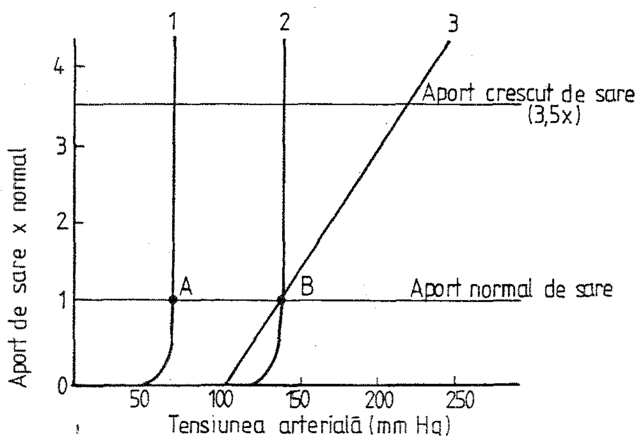


Fig. 9. – Curbe ale raportului presiune-natriureză. Curba 1: condiție normală. Curbele 2 și 3: condiții hipertensive, curba 3 reprezentând condiția hipertensivului cu sensibilitate la sare.

a) *Ipoteza mecanismului de reglare rinichi-volemie-presiune.* Conform acestei ipoteze propusă de Guyton există o strânsă legătură între presiunea arterială şi diureză-natriureză, excreţia renală adaptându-se la nivelul TA şi invers. Astfel, la TA sisolică de 40–50 mmHg excreţia de sodiu este neglijabilă, ea crescând progresiv pe măsură ce TA creşte şi descrie o curbă caracteristică (fig. 9). La individul hipertensiv această curbă se deplasează la dreapta, excreţia de sodiu scade prin mecanismele menţionate anterior, creşte sodiul extracelular cu retenţie secundară de apă, creşte volemia, creşte DC şi deci TA. HTA astfel apărută este HTA hipervolemică. În evoluţia acestui tip de HTA, RVT scade iniţial datorită vasodilataţiei indusă de activarea reflexă a baroreceptorilor pentru ca ulterior să crească prin intervenţia fenomenului de autoreglare vasculară. Autoreglarea este declanşată de creşterea de flux sanguin local. Intervenţia pe termen lung a fenomenului de autoreglare care tinde să reducă DC, converteşte HTA cu DC crescut în HTA cu RVT crescută. Această ipoteză nu exclude intervenţia altor mecanisme patogenice hipertensive, dar se consideră că ele acţionează prin intermediul mecanismelor rinichi-volemie-presiune.

b) O a doua ipoteză susţinută de Sealey este cea a *heterogenităţii populaţiei de nefroni* responsabilă de hipersecreţia de renină şi retenţia de sodiu. Conform acestei teorii la bolnavii cu HTA esenţială coexistă două populaţii de nefroni variabile ca număr:

– o populaţie, de obicei minoritară, de nefroni ischemici care au presiunea de perfuzie redusă per nefron, flux sanguin şi filtrat glomerular scăzut. Aceşti nefroni secretă o cantitate crescută de renină per nefron ca urmare a reducerii presiunii de perfuzie şi a concentraţiei de Na^+ la nivelul maculei densa. Cantitatea de renină secretată în total de aceşti nefroni ischemici este crescută şi va activa sistemul Ag–Al cu vasoconstricţie şi retenţie de sodiu secundară şi deci HTA;

– cea mai mare parte a nefronilor sunt normali structural, dar ei au un răspuns funcţional adaptativ la creşterea TA. Fiind hiperperfuzaţi îşi cresc filtratul glomerular (hiperfiltrare), iar natriureza şi diureza per nefron cresc. Creşterea concentraţiei de Na la nivelul maculei densa inhibă secreţia de renină per nefron normal.

Ca urmare, ambele populaţii de nefroni au o secreţie inadecvată de renină, iar per total ARP poate fi variabilă în funcţie de tipul de nefroni care predomină. Indiferent de activitatea plasmatică a reninei, nivelul său intrarenal este crescut şi activează sistemul Ag-Al producând în final vasoconstricţie şi hipervolemie prin retenţia de sodiu. Astfel, întreaga funcţie homeostatică renală este compromisă pentru că fiecare nefron acţionează de o manieră proprie la stimuli şi nu răspunde în mod concertat cu ceilalţi nefroni. Efectul acestui răspuns discordant al nefronilor la diferiţi stimuli determină heterogenitatea hemodinamică şi biologică a HTAE.

Indiferent de ipoteza patogenică de intervenţie a mecanismelor renale în geneza HTA, ceea ce este evident este rolul major pe care îl are rinchiul în reglarea TA şi respectiv în patogeneza HTA. Relaţia dintre HTA şi rinichi este însă biunivocă, deoarece circulaţia renală este afectată predominent în evoluţia HTA, iar leziunile vasculare hipertensive care se constituie vor exacerba mecanismele hipertensive renale contribuind la stabilizarea şi progresiunea bolii.

9. CONCLUZII ASUPRA MECANISMELOR PATOGENICE ALE HTAE

În sens larg HTAE reprezintă o tulburare a mecanismelor responsabile de reglarea TA. Dereglarea oricăruia dintre aceste mecanisme poate iniția fie o creştere a volumului circulant şi a DC, fie a rezistenței vasculare, care depinde la rându-i, de echilibrul dintre elementele vasoconstrictoare şi vasodilatatoare arteriolare. Odată inițiată creşterea TA, şi ceilalți factori patogenici pot fi antrenați în evoluția şi progresiunea bolii. În concordanță cu stadiul cunoaşterii actuale a patogeniei HTAE schema integrativă prezentată în fig.10 constituie un scenariu logic care permite evidențierea a patru factori patogenici majori: factorul genetic, sodiul, factorii neurogeni şi vasele de rezistență (funcția paracrină şi reactivitatea lor). Mecanismele presoare par să aibă astfel rolul determinant, între ele existând o foarte strânsă interrelație. Indiferent de mecanismele patogenice inițiatoare ulterior sunt antrenate şi celelalte, intercorelându-se şi amplificându-se, stabilizând boala şi făcând-o să progreseze. Bineînțeles că există încă multe necunoscute în cunoaşterea exactă a rolului patogenic al fiecăruia dintre aceşti factori.

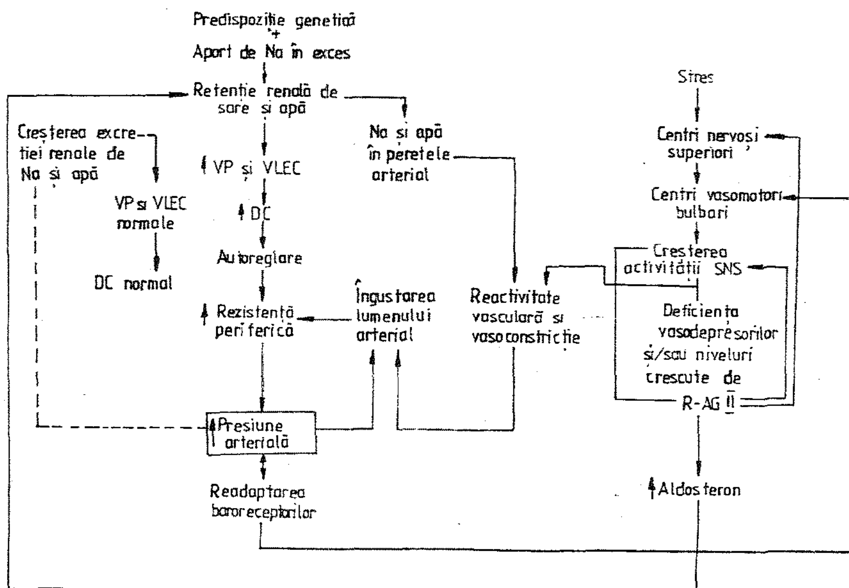


Fig. 10. – Schema globală a factorilor implicați în posibila patogenie a HTAE. VP=volum plasmatic; VLEC=volum de lichid extracelular; DC=debit cardiac.

MODIFICĂRI VASCULARE ÎN HTAE

HTA determină uneori, chiar foarte precoce, modificări structurale și funcționale vasculare, care se produc în arterele de orice calibru, de la aortă la arteriole. Ansamblul acestor modificări extrem de complexe, care inițial au rol adaptativ, este cunoscut sub numele de remodelare vasculară. Procesul de remodelare vasculară nu este propriu HTA, el se produce în orice regiune vasculară, când vasul – în special arterele – este supus un timp mai îndelungat la stres hipertensiv, la tulburări ale fluxului sanguin și/sau la influențe neuroumorale. Remodelarea cuprinde toate structurile vasculare sau numai una din ele și are drept rezultat modificarea raportului între diametrul intern al vasului și straturile intimale și/sau media vasului.

În HTA modificările morfologice și funcționale sunt mai frecvent întâlnite la nivelul arterelor mari (cu structură predominent elastică), dar sunt mai specifice la nivelul arterelor mici și al arteriolelor (cu structură predominent musculară), adică la nivelul vaselor de rezistență. Există unele particularități ale modificărilor vasculare la nivelul ochiului, creierului și rinichiului, cu repercusiuni specifice pe aceste organe.

I. **Modificări structurale ale vaselor mari.** La nivelul vaselor mari elastice, ca urmare a HTA și a îmbătrânirii, se produc două procese vasculare separate, responsabile de complicații hipertensive: *un proces de ateroscleroză accelerată* (proces primar intimal) și *un proces mai difuz, la nivelul mediei, responsabil de dilatarea și rigidizarea arterelor.*

Aterogeneza este favorizată de HTA la nivelul aortei toracice și abdominale, în arterele mari ale membrelor, dar și la nivelul circulației coronare, cerebrale și renale. Mecanismul prin care HTA favorizează constituirea și evoluția plăcilor de aterom, constă în principal, în injuria directă determinată de coloana de sânge aflată sub presiune crescută, care determină forțe de forfecare asupra peretelui arterial și în special asupra endoteliului. Leziunile de denudare endotelială, în prezența și a altor factori de risc aterogeni, favorizează adeziunea plachetară cu eliberarea secundară de factori mitogeni și creșterea permeabilității endoteliului pentru lipoproteinele care se depun subendotelial. Ulterior apar leziuni fibroase și de ateroscleroză severă.

Ateromatoza crosei aortice și a sistemului carotidian alterează sensibilitatea baroreceptorilor, cu repercusiuni negative asupra reglării TA. De asemenea, plăcile de aterom se pot fisura sau ulcera, determinând tromboze și/sau embolii distale, sau pot constitui leziuni care favorizează apariția anevrismelor disecante, mai frecvente la hipertensivi.

Al doilea proces în vasele elastice, este mai difuz și cuprinde fibrele elastice ale laminei interne și fibrele musculare netede din medie. Lamina elastică internă se îngroașe, fibrele elastice se fracturează sub efectul stresului hemodinamic și parțial se resorb, iar fibrele netede musculare pot fi înlocuite cu țesut fibros. Vasele devin astfel dilatate, îngroșate și rigide și frecvent tortuoase.

În ansamblu, modificările vaselor elastice, duc la descreșterea complianței și a distensibilității arterelor mari, fenomene care se asociază cu HTA sistolică, tulburări ale fluxului sanguin și eventual alterări endoteliale. Medicația antihipertensivă modernă, în special inhibitorii enzimei de conversie, tind să reducă rigiditatea arterelor elastice mari, fenomen care ocupă un loc important în patogenia HTA.

II. **Modificări structurale ale vaselor de rezistență.** Arterele de calibru mediu și arteriolele (cu diametrul de 1–2 mm) sunt primele vase în care se produce procesul de *remodelare vasculară hipertensivă;* procesul este inițiat precoce, chiar la creșteri ușoare ale presiunii arteriale. Modificările inițiale cuprind progresiv toate structurile vasului și au repercusiuni importante asupra raportului diametrul intern al vasului/grosimea pereților vasculari, asupra RVT și a reactivității vasculare.

Modificările vasculare sunt de mai multe tipuri:

a) *Hipertrofia arterială,* ca răspuns la stimuli hemodinamici și nonhemodinamici, cuprinde, în principal, hipertrofia masei musculare din medie, prin hipertrofia fibrelor netede vasculare.

b) Progresiv se dezvoltă și o *arterioscleroză hialină,* prin depozitarea sub endoteliu și ulterior la nivelul mediei a hialinului, material amorf, intens PAS pozitiv, format din glicoproteine, fibrină, lipide, colagen. La procesul de hialinizare vasculară se adaugă creșterea țesutului conjunctiv, a sintezei de colagen și modificări semnificative ale conținutului peretelui arterial în apă și sodiu.

c) La leziunile semnalate, se adaugă alterări endoteliale cu *hiperplazie intimală pronunțată,* care contribuie suplimentar la reducerea lumenului vascular.

Ansamblul modificărilor structurale în vasele de rezistență definesc arterioscleroza hiperplastică sau angioscleroza benignă din HTA. Modificările peretelui vascular în arterele mici și arteriole determină creșterea grosimii acestuia, reducerea raportului lumen/perete vascular, creșterea RVT și amplificarea răspunsului vasoconstrictor la stimulii presori având drept rezultat creșterea severității HTA și a tulburărilor circulatorii, în special la nivel renal.

d) *În HTA malignă,* în afara leziunilor descrise, care sunt mai exprimate, apar modificări morfologice specifice. Leziunea caracteristică a fazei maligne este „necroza fibrinoidă" a mediei micilor artere și arteriole. Modificările necrotice se produc în peretele arteriolar deja îngroșat și adesea hialinizat. Endoteliul vascular este parțial destins și plasma insudează în medie, iar urmarea imediată este ocluzia trombotică a lumenului și eventual infarctizări în organele afectate. În alte regiuni distrucțiile vasculare favorizează constituirea microanevrismelor arteriolare. În final, HTA malignă produce, în organele afectate (în special creier, rinichi) un amestec de ischemie în unele regiuni și hiperperfuzie în altele. Ca urmare a leziunilor microcirculației poate să apară și anemie hemolitică microangiopatică.

Procesele de remodelare vasculară în HTAE, în special modificările mediei și ale intimei *sunt mediate prin factori hemodinamici și prin factori nehemodinamici,* la fel ca și hipertrofia ventriculară.

Factorul hemodinamic, prin creșterea presiunii arteriale, constituie un stimul important al hipertrofiei musculare vasculare. *Factorii nonhemodinamici* par însă cel puțin tot atât de importanți:

– Creșterea activității simpatice și a concentrației de E și/sau NE, local și în circulație, stimulează creșterea fibrelor musculare netede vasculare.

– Angiotensina este nu numai un vasoconstrictor puternic, dar are efecte celulare directe, stimulând creșterea fibrei netede musculare vasculare. Ag II s-ar uni cu un receptor Ag II tip I în vas, declanșând o cascadă de reacții care în final activează expresia genelor, sinteza de proteine, mitogeneza și/sau hipertrofia.

În celula musculară netedă vasculară, Ag II activează FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) și TGF – Bi (*transforming growth factor* – Bi). Ultimul din aceștia ar stimula hipertrofia celulară mai mult decât proliferarea și ar modula acțiunea mitogenă a FGF și PDGF activate de Ag II.

Endoteliul vascular, care constituie o interfață dinamică între elementele sanguine și țesuturi și organe, joacă un rol central în remodelarea vasculară. El este constant influențat de forțe fizice, factori umorali și neurogeni. Endoteliul este astfel capabil să sintetizeze substanțe vasoactive endogene, substanțe anticoagulante și procoagulante, promotori ai creșterii celulare și inhibitori ai acesteia.

Astfel, endoteliul normal produce substanțe vasodilatatoare ca PGI_2 (prostaciclină) și oxidul nitric, care au acțiune antagonistă față de creșterea celulară, precum și alți factori inhibitori ai creșterii (heparinsulfat, TGF-Bi). În condițiile unui endoteliu normal, aceste substanțe ajută să se mențină structura vasculară. În schimb, leziunile sau injuriile minime endoteliale – ca de exemplu în HTA – permit Ag II să exercite un efect direct de creștere pe mușchiul neted vascular. În absența inhibitorilor creșterii celulare derivați din endoteliu, sunt astfel promovate proliferarea celulară indusă de Ag II.

Rolul endotelinelor, substanțe vasoconstrictoare produse de endoteliu, în patogenia HTA și în remodelarea vasculară este în curs de evaluare.

EVALUAREA BOLNAVULUI HIPERTENSIV

Evaluarea unui pacient hipertensiv – nou descoperit – sau a unui pacient cu boală veche, la care au apărut probleme noi privind controlul HTA, reprezintă o etapă esențială în definirea bolii; ea cuprinde elemente generale, obligatorii și elemente individuale, legate de particularitățile HTA la fiecare pacient.

Obiectivele evaluării sunt multiple:

1. Definirea caracteristicilor de bază ale HTA (valori ale TA, labilitatea valorilor tensionale, variațiile nictemerale etc.).
2. Identificarea afectării organelor țintă (creier, FO, inimă, rinichi), element esențial pentru stadializare, prognostic, selecția tratamentului etc.
3. Stabilirea existenței unor factori de risc cardiovascular (hiperlipemie, diabet, obezitate, alte tulburări metabolice etc.) care influențează evoluția HTA și tactica terapeutică.
4. Caracterizarea pacientului sub raportul vârstei, sexului, bolilor coexistente etc., care pot modifica evoluția și tratamentul.
5. Identificarea cauzelor (eventual curabile) de HTA secundară.

Metodele de evaluare inițială cuprind: I) Evaluarea clinică: istoric, examen fizic și măsurarea corectă a TA. II) Evaluarea de laborator. Unele grupe de bolnavi necesită o evaluare complementară pentru a confirma sau a exclude o HTA secundară.

I. EVALUAREA CLINICĂ

Evaluarea clinică începe cu precizarea simptomelor și semnelor pentru care pacientul se adresează medicului. O mare parte din persoanele hipertensive sunt asimptomatice și descoperirea HTA reprezintă numai un eveniment tehnic.

În multe cazuri hipertensivii au cefalee, care clasic are sediu occipital, este pulsatilă sau constrictivă, este mai frecventă la trezire și se ameliorează în cursul zilei. Frecvent însă cefaleea are caractere nespecifice, este capricioasă și nu se corelează cu nivelele TA, decât în cazul encefalopatiei hipertensive.

O parte din hipertensivi, în special persoanele tinere sau cu HTA de graniță, au simptome și semne de instabilitate vegetativă, cu transpirații anormale, eritem al feței – în accese –, palpitații și eretism cardiac, fatigabilitate progresivă, un grad de depresie sau insomnie.

În formele de HTA complicată apar însă simptome și semne specifice, care demască afectarea organelor țintă (de ex.: angină pectorală, dispnee la efort – progresivă, manifestări neurologice tranzitorii etc.).

1. **Istoricul** pacientului hipertensiv trebuie să urmărească multiple aspecte, dar dintre acestea mai importante sunt:

– istoricul propriu-zis al HTA, în special privind vârsta de debut sau la descoperire, variațiile spontane sau sub tratament ale valorilor TA, tulburările funcționale atribuite HTA;

– prezența în istoricul bolnavului a unor simptome și semne revelatoare de afectare a organelor țintă: angină pectorală sau accidente coronariene acute, dispnee cardiacă, aritmii (pentru afectare cardiacă); vertij, tulburări de vedere (variind de la fosfene până la scotoame) sau vedere „prin ceață"; deficite motorii sau senzoriale (pentru afectare cerebrovasculară); tulburări ale diurezei, edeme, hematurie, poliurie (pentru afectare renală);

– date privind existența unor factori de risc cardiovasculari (fumat, dislipemie, diabet zaharat etc.) care influențează decisiv prognosticul și tratamentul HTA;

– condițiile individuale speciale în care a debutat și a evoluat HTA, ca de ex.: aportul excesiv de sare, consumul de alcool, cafea, stresul profesional și psihosocial, obiceiurile alimentare și aportul de grăsimi saturate, excesul ponderal, tipul și ritmul activității profesionale etc;

– informații privind medicația antihipertensivă urmate: tipul de medicamente, doze, efecte pe TA, durata tratamentului, complianța, efecte secundare etc.; eventual informații asupra altor medicamente folosite care ar putea favoriza sau induce HTA, ca de ex.: anticoncepționale orale, corticosteroizi, antiinflamatoare nonsteroidiene, antidepresive triciclice etc.;

– istoric familial de HTA sau/și de alte boli cardiovasculare corelate cu HTA, cu precizarea vârstei de debut a bolii, evoluția și complicațiile importante, eventual modalitatea de deces;

– depistarea unor simptome sugestive de HTA secundară ca de ex.: cefalee, transpirații, palpitații, tahicardie și dureri toracice apărute în accese (suspiciune de feocromocitom); istoric de proteinurie sau microhematurie, febră, disurie, colici renoureterale (suspiciune de HTA renală); pseudoparalizii, parestezii, poliurie, tetanie (suspiciune de boală Conn) etc.

2. **Examenul fizic** trebuie să fie cât mai complet, dar în mod special să urmărească elementele obiective corelate cu HTA.

– *Examenul general* poate identifica unele elemente sugestive: facies pletoric, supraponderalitate (probabilitate de HTAE); elemente specifice de sindrom Cushing sau boală Basedow; neurofibromatoză și pete pigmentare (în special în feocromocitom) etc. Adesea însă examenul general nu arată vreun element semnificativ.

– *Examinarea cardiacă* este esențială pentru aprecierea duratei și severității HTA și pentru decelarea cardiopatiei hipertensive. Se pot astfel găsi: grade variate de cardiomegalie (exclusiv sau predominent pe cordul stâng); suflu sistolic de gr. 2/6–3/6 la apex și/sau precordial; Z_4 – frecvent în HVS, dar mai ales Z_2 întărit în focarul aortei, adesea cu timbru de clangor; aritmii de diverse tipuri, dar.în special ESV sau FA.

– *Examenul arterelor periferice* trebuie să includă: examenul pulsațiilor carotidiene și auscultația acestor regiuni (pentru identificarea stenozelor); examenul pulsațiilor arteriale la membrele superioare, în vederea identificării unor stenoze vasculare, surse de eroare în aprecierea nivelelor TA; examenul arterelor membrelor inferioare, pentru decelarea unei boli oclusive arteriale asociate sau pentru descoperirea unei coarctații de aortă.

– *Examenul abdomenului* în scopul identificării unei nefromegalii uni- sau bilaterale (rinichi polichistic, nefromegalie de cauză urologică), a pulsațiilor aortice anormale (sugestive de anevrism de aortă abdominală), a unor sufluri lateroombilicale și/sau lombare, cu componentă numai sistolică sau sistolodiastolică (sugestive de HTA renovasculară). Prezența suflurilor în flancuri este frecventă în displazia fibromusculară de arteră renală și la 40–50% din bolnavii cu stenoză aterosclerotică funcțională semnificativă.

– Examenul clinic trebuie completat cu un *examen neurologic,* care poate arăta semne fruste sau patente de boală cerebrovasculară și de *examenul fundului de ochi,* care aduce informații pertinente asupra severității și duratei HTA.

3. **Măsurarea corectă a TA,** în variate condiții, reprezintă una din cele mai importante momente ale evaluării HTA.

– *Valorile TA sunt apreciate de regulă de medic,* sau mai rar de personal mediu, în condiții de cabinet medical sau în cursul spitalizării. Acest mod de examinare trebuie să se conformeze recomandațiilor tehnice (tabelul II) pentru ca valorile tensionale înregistrate să fie corecte. De regulă sunt necesare cel puțin două vizite medicale efectuate la minim două săptămâni pentru a se confirma o HTA ușoară sau moderată.

– *Înregistrarea TA la domiciliu,* fie de către pacient sau de o persoană nemedicală – folosind aparate automate este din ce în ce mai larg recomandată. Se elimină astfel „efectul de bluză albă" sau *„white coat hypertension"* – sau HTA ocazională înregistrată în cabinete medicale, în condiții psihologice speciale. Aprecierea existenței HTA numai pe baza înregistrărilor ocazionale ale TA, în cabinete medicale, clasifică sigur greșit o parte din persoane în categoria hipertensivilor. Acest fenomen de *„white coat hypertension"* tinde să fie mai frecvent la persoane tinere și la femei; el s-ar întâlni la 7% din întreaga populație și la aprox. 25% din hipertensivi.

Înregistrarea TA la domiciliu trebuie efectuată (și notată) în variate perioade ale zilei, în condiții de repaus, relaxare sau activitate, eventual în raport cu orarul administrării medicației.

Monitorizarea automată ambulatorie a TA este folosită pentru înregistrarea timp de 24 ore a valorilor tensionale, în condiții de activitate profesională, relaxare, somn sau medicație specifică. Ea are indicații pentru evaluarea unor subgrupe speciale de hipertensivi și mai rar pentru diagnosticul HTA. Indicațiile sale sunt în prezent relativ limitate, dar foarte probabil se vor extinde în viitor (tabelul V).

TABELUL V

Indicații de monitorizare automată ambulatorie a TA

- HTA „de cabinet". TA repetat crescută în cabinetul medical, dar repetat normală în afara unei instituții medicale sau măsurată de alt personal, decât de medic.
- HTA episodică
- Evaluarea variațiilor nocturne de TA
- Evaluarea răspunsului la drogurile antihipertensive, în special pentru identificarea rezistenței la droguri
- Simptome hipotensive asociate cu medicație antihipertensivă sau disfuncție autonomă (vegetativă)
- Absența de corelații între nivelele TA și afectarea organelor țintă.

Semnificația HTA tranzitorii – nepermanente, în cazul înregistrărilor la domiciliu sau prin monitorizarea timp de 24 ore, nu este încă bine precizată. O parte din persoanele cu HTA nepermanentă evoluează în timp spre o HTA susținută, mai ales dacă au istoric familial sau factori de risc cardiovasculari. Pe de altă parte afectarea organelor țintă pare a se corela mai bine cu valorile tensionale înregistrate în cabinetul medical.

II. EVALUAREA DE LABORATOR

Explorările de laborator într-o HTA, cu mare probabilitate de HTAE, trebuie să fie relativ limitate la un număr de teste inițiale, obligatorii (tabelul VI); ele aduc aproape toate informațiile, precizate de obiectivele explorării. Când aceste informații sugerează o formă specială de HTA, în special secundară, se poate trece la cercetări speciale.

Amploarea cercetărilor de laborator este însă determinată și de alți factori, ca de exemplu: explorarea inițială la descoperirea bolii; explorarea la un hipertensiv sub 35–40 ani; explorarea în HTA rezistentă la tratament corect; explorarea unei HTA accelerate sau maligne etc.; relația între beneficiu și costul explorării.

TABELUL VI

Evaluarea de laborator în HTA

Explorare inițială
- Ex. de urină (densitate, albumină, glucoză, sediment)
- Hematocrit
- Creatinină și/sau uree sanguină
- Kaliemie
- Glicemie
- Colesterol
- Trigliceride
- Ac. uric
- Ex. FO
- Rx. toracic
- Electrocardiogramă
- Ecocardiogramă

Explorări speciale
- Urografie intravenoasă, angiografie renală
- Cercetarea în urină a metanefrinelor sau AVM sau catecolaminelor sau dozarea catecolaminelor plasmatice
- Cercetarea ARP
- Dozarea cortizolului în urina de 24 ore.

Examenul de urină poate identifica de la început o HTA renoparenchimatoasă şi cu mare probabilitate pielonefrita cronică. Absenţa proteinuriei semnificative exclude o hipertensiune renoparenchimatoasă, dar o proteinurie în jur de 1 g‰ se poate întâlni atât în HTAE netratată, cât şi în HTA de cauză renală.

Sedimentul urinar orientează în majoritatea cazurilor spre o boală glomerulară sau pielonefrită cronică, iar hematuria microscopică este mult mai rară în HTAE decât în HTA secundară de cauză renală.

Densitatea şi osmolaritatea urinară apreciază capacitatea de concentrare urinară şi hipo- sau izostenuria, întâlnite în insuficienţa renală cronică.

În general, examenul de urină este normal în HTAE necomplicată, iar în cazul unei HTA accelerate sau maligne, examenul de urină nu mai poate ajuta la diferenţierea între HTAE cu nefroangioscleroză de HTA renoparenchimatoasă.

Hematocritul este un examen obligator la hipertensivii pletorici. Creşterea sa poate contribui la apariţia unor complicaţii trombotice sau la relativa rezistenţă la tratament a HTA. De asemenea, un hematocrit crescut poate fi indicator de o boală asociată (de ex. policitemia vera).

Dozarea creatininei şi/sau ureei sanguine furnizează informaţii asupra limitării funcţionale renale sau constituirii unei IR avansate. Corelarea acestor date cu nivelul TA şi istoricul bolnavului poate să orienteze diagnosticul spre HTAE cu nefroangioscleroză sau spre un alt diagnostic care include o boală renourinară cronică. Nivelele creatininei serice sunt de asemenea utile pentru nuanţarea tratamentului antihipertensiv (alegerea diureticului, dozele de antihipertensive utilizate, nivelul de scădere al TA etc.).

Dozarea potasemiei este indispensabilă, ca test iniţial, pentru diagnosticul unei HTA prin hiperaldosteronism primar (valori sub 3,5 mEq/l). Nivelul potasemiei este extrem de folositor pentru terapia antihipertensivă ulterioară, cunoscând că valorile sale pot fi influenţate în minus sau în plus de diuretice care pierd potasiu, spironolactonă, diuretice care economisesc potasiu, IEC.

Cercetarea glicemiei, colesterolemiei, trigliceridemiei şi acidului uric este de asemenea indispensabilă în evaluarea HTA la persoane peste 40 de ani, la hipertensivii cu antecedente metabolice personale sau heredofamiliale, la pacienţii trataţi perioadă îndelungată cu medicamente care pot influenţa aceşti parametrii. Identificarea unuia sau mai multor factori de risc metabolic la o persoană hipertensivă impun selecţia de droguri adecvate. În sfârşit, corectarea factorilor de risc metabolici reprezintă un obiectiv important al tratamentului antihipertensiv.

Examenul fundului de ochi trebuie efectuat la orice hipertensiv, el furnizând informaţii pertinente asupra severităţii şi duratei HTA.

La nivelul retinei, în raport cu durata şi severitatea HTA, se constituie leziuni ale vaselor mici, care pot fi apreciate la examenul FO. Modificările vaselor retiniene, care reflectă în bună parte modificările vaselor cerebrale, au fost descrise încă din 1939 de către Keith, Wagener şi Barker şi clasificate în 4 stadii; acestea constituie un criteriu important de stadializare a HTA:

– *stadiul I:* arteriole cu lumen redus, spastice, sinuoase, în „fir de cupru", venule spiralate;

– *stadiul II:* artere scleroase (scleroză a adventicei şi/sau îngroşarea peretelui), cu calibru neregulat; vene dilatate; prezenţa semnului încrucişării arteriovenoase (semnul Sallus-Gunn);

– *stadiul III:* la elementele stadiului II se adaugă edem retinian, hemoragii „în flacără" perivasculare și exsudate, determinate de ruptura vaselor mici;

– *stadiul IV:* artere filiforme, cu vene foarte destinse; hemoragii „în pânză" și exsudate extinse; edemul macular, peripapilar și edemul papilei sunt elemente care caracterizează HTA severă cu evoluție „malignă".

Clasificarea Keith-Wegener, unanim folosită în practica clinică, impune câteva observații:

– Nici una din modificările FO menționate, nu au specificitate absolută pentru HTA. Astfel, modificările încadrate în tipul I și tipul II pot fi determinate și de leziunile arteriosclerotice întâlnite la vârstnici.

– Hemoragiile, exsudatele retiniene și chiar edemul papilar se corelează foarte bine cu HTA severă, și sunt indicatoare de HTA diastolică >120 mmHg și de urgență hipertensivă; ele mai pot fi însă întâlnite și în alte afecțiuni, ca de exemplu diabet zaharat, unele colagenoze.

– Când HTA este de debut foarte recent, edemul papilar poate să nu se însoțească de modificări specifice gradului 3 sau orice modificare vasculară (ca de exemplu în GN acută, insuficiență renală acută, toxemia de sarcină).

– Severitatea leziunilor retiniene nu are un corespondent clinic constant, astfel încât acuitatea vizuală poate să nu fie afectată în ciuda retinopatiei extensive, până în momentul apariției leziunilor maculare sau edemului papilar.

Radiografia toracică și în special mărimea inimii, sunt normale în HTAE ușoară sau moderată. Alungirea și/sau bombarea arcului inferior stâng sau cardiomegalia sunt manifestări relativ tardive de cardiopatie hipertensivă; ecocardiografia este mult mai sensibilă pentru decelarea acesteia.

În afara informațiilor privind existența unei cardiopatii hipertensive, radiografia toracică poate aduce informații asupra unui eventual anevrism de aortă toracică sau a unui anevrism disecant, complicații comune ale HTA.

Electrocardiograma face parte din explorarea de rutină a persoanei hipertensive, deși este mai puțin sensibilă decât ecocardiograma în decelarea HVS. Ea poate fi, sub aspect morfologic, strict normală sau poate evidenția unul sau mai multe semne electrocardiografice: hipertrofie atrială stângă (HAS) și/sau hipertrofie ventriculară stângă (HVS); modificări secundare, ischemice sau mixte ale segmentului ST și undei T; diferite tipuri de aritmii. Dintre toate acestea numai HAS și HVS sunt relativ specifice pentru diagnosticul de afectare cardiacă hipertensivă; prezența HVS electrocardiografice la un hipertensiv constituie un marker al riscului de complicații cardiovasculare și de moarte subită.

În aprecierea HVS sunt folosite diferite criterii ECG. Dintre *criteriile de voltaj* cele mai cunoscute sunt cele definite de indicele Sokolow-Lyon: HVS este prezentă dacă SV_1+RV_5 sau $V_6>35$ mm. Acest criteriu reflectă numai hipertrofia anatomică indusă de HTA, fără să se refere la repercusiunile hipertrofiei asupra circulației miocardice.

Foarte folosit este *sistemul* imaginat de *Romhilt și Estes, care apreciază HVS pe baza unui scor,* care ia în considerare atât criteriile de voltaj, cât și modificările segmentului ST și ale undei P (tabelul VII).

Atât criteriile de voltaj, cât și cele bazate pe scor (Romhilt–Estes) au o importantă limită de sensibilitate pentru recunoașterea HVS. Studiile anatomice și ecocardiografice sugerează o sensibilitate de aprox. 25% pentru criteriile Romhilt-Estes. Specificitatea este însă de aproximativ 95% pentru ambele criterii.

Mai dificile de interpretat sunt modificările fazei de repolarizare ale ECG, în sensul aprecierii existenței unor modificări secundare hipertrofiei ventriculare sau a unor modificări ischemice. Atunci când modificările de fază terminală se însoțesc de alterarea gradientului ventricular, acestea se apreciază a fi de origine mixtă; dacă însă la modificările de ST–T se asociază unde Q sau QS recent apărute sau aritmii relativ severe (atriale sau/și ventriculare) atunci diagnosticul de cardiopatie ischemică asociată HTA este foarte probabil sau sigur. Undele T negative mai mari de 3 mm și modificările undei T mai mari în V_6 decât în V_4 ajută să se distingă HVS de boala coronară, în absența criteriilor de voltaj pentru HVS.

TABELUL VII

Sistemul de scor Romhiit-Estes în aprecierea HVS

1. Criterii de amplitudine: una din următoarele modificări	3 p
a) Unda R sau S în conducerile membrelor ⩾20 mm	
b) Unda S în V_1 sau V_2 ⩾30 mm	
c) Unda R în V_5 sau V_6 ⩾30 mm	
2. Modificări ale segmentului ST–T (pattern tipic de HVS cu vectorul ST–T opus celui al complexului QRS)	
Fără digitală	3 p
Cu digitală	1 p
3. Hipertrofie atrială atângă	3 p
Partea negativă a undei P în V_1 să fie adâncă de ⩾1mm și cu o durată ⩾0,04 sec.	
4. Deviație axială stângă ⩾–30°	2 p
5. Durata complexului QRS ⩾0,09 sec	1 p
6. Deflexiunea intrinsecoidă în V_5 sau V_6 ⩾0,05 sec	1 p
În aceste condiții HVS este probabilă dacă se întrunesc 4 p și este sigură la un punctaj	⩾5 p

Examenul ecocardiografic tinde să devină un examen obligator în evaluarea unui hipertensiv, datorită marii sale sensibilități și specificități în depistarea existenței HVS (anatomice), a tipului său ecografic, precum și în aprecierea neinvazivă a performanței diastolice și sistolice a VS.

Examenul ecocardiografic unidimensional efectuat sub ghidaj bidimensional permite astfel *calcularea indicilor de HVS,* dintre care cei mai importanți sunt:

– grosimea peretelui posterior și/sau a septului peste 11 mm

– raport sept/perete posterior peste 1,1 dar sub 1,3

– masa VS peste 215 g sau indicele de masă al VS peste 131 g/m² suprafața corporală la bărbat și >110 g/m² la femei.

Ecocardiografia permite și *aprecierea tipului de HVS.* Astfel, din punct de vedere ecocardiografic se pot identifica 3 tipuri de HVS:

– *HVS concentrică* când pereții liberi au VS și septul se îngroașă uniform, iar raportul între grosimea peretelui ventricular și raza cavității >0,45;

– *HVS asimetrică de sept* când se hipertrofiază predominent septul interventricular, raportul dintre sept și peretele posterior al VS devenind supraunitar dar mai mic de 1,3;

– *HVS excentrică* când cresc și dimensiunile cavității ventriculare stângi (diametrul telediastolic >55 mm, iar cel telesistolic >40 mm) reducând raportul între grosimea peretelui ventricular și raza cavității sub 0,45.

Pe baza măsurătorilor efectuate în ecocardiografia unidimensională și bidimensională *se pot calcula parametrii de funcție sistolică a VS.* Aceștia

sunt: fracția de ejecție (FE) a VS (N≥55%); fracția de scurtare a VS (N≥30%); diametrul telediastolic al VS (N<55 mm); diametrul telesistolic al VS (N<35 mm).

Micșorarea acestor parametrii reflectă reducerea contractilității miocardice și secundar a debitului sistolic și a debitului cardiac.

Alterarea indicilor de funcție sistolică poate să preceadă simptomatologia clinică de insuficiență ventriculară stângă (IVS). De aceea identificarea acestora într-o etapă simptomatică permite instituirea precoce a unui tratament adecvat.

Studiul fluxului diastolic transmitral prin examen Eco-Doppler permite *aprecierea și a funcției diastolice* pe baza calculării următorilor parametri:

$$- \text{ raportul } \frac{\text{velocitatea undei E (m / sec)}}{\text{velocitatea undei A (m / sec)}} \ (N > 1)$$

unde unda E exprimă umplerea rapidă ventriculară în timpul relaxării izovolumice, iar unda A exprimă umplerea VS în timpul contracției atriale;

– timpul de semidescreștere al presiunii de umplere rapide a VS (T 1/2 E) care normal este <70 msec;

– timpul de relaxare izovolumică (TRIV) (N<100 msec).

Modificarea acestor parametrii exprimă alterarea relaxării și/sau a distensibilității VS hipertrofiat (vezi „Cardiopatia hipertensivă").

Explorări paraclinice complementare sunt necesare la un grup limitat de hipertensivi, care necesită o evaluare specială pentru diagnosticul unei HTA secundare. Dintre grupele de hipertensivi care urmează să fie evaluați complimentar, mai importante sunt:

1. Pacienții la care istoricul, examinarea fizică sau datele comune de laborator, sugerează o cauză de HTA secundară.
2. HTA stabilă la tineri (sub 35–40 ani) sau la adolescenți, la care prevalența HTA secundară este deosebit de mare.
3. HTA cu răspuns slab sau „rezistență" la tratament corect.
4. HTA cu evoluție accelerată sau care se agravează brusc.

La aceste grupe diverse de bolnavi pot fi necesare, într-o primă etapă: urografia intravenoasă, dozarea catecolaminelor sanguine sau urinare (sau a metanefrinelor urinare), dozarea ARP, ecografia renală sau alte cercetări specifice (vezi explorarea în „HTA secundară"). La ele se pot adăuga explorări speciale în cazul afectărilor semnificative ale organelor țintă.

EVOLUȚIA ȘI COMPLICAȚIILE HTAE

Istoria naturală a HTA netratate este determinată de multiple variabile dintre care două elemente sunt esențiale: severitatea HTA – apreciată atât prin nivelele TA (sistolice și diastolice), cât și prin durata sa; asocierea HTA cu alți factori de risc cardiovasculari (fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat, obezitate, HVS la ECG). Pentru HTA precoce depistată și corect tratată, istoria naturală este semnificativ schimbată, în sensul reducerii morbidității și mortalității corelate cu boala propriu-zisă.

HTAE are de regulă o evoluție lungă, ce se întinde pe zeci de ani până la stadiul complicațiilor severe. În absența tratamentului apariția complicațiilor, în special a celor cerebrale și cardiace, poate fi mai precoce. Astfel, o metanaliză făcută pe 9 studii retrospective ce au cuprins 420 000 hipertensivi urmăriți între 6 și 25 ani relevă asocierea care există între nivelul TA diastolice și incidența crescută a accidentelor vasculare cerebrale (la 34–56% dintre hipertensivi) și a bolii ischemice coronariene (la 21–37% dintre subiecți). Studiul Framingham a demonstrat însă că TA sistolică este un factor de risc mai important decât TA diastolică pentru patologia coronariană și mortalitatea cardiovasculară. Chiar și HTA ușoară sau moderată crește riscul cardiovascular, care este amplificat de apariția HVS precum și de asocierea cu alți factori de risc pentru aterogeneză: diabet, tabagism, hipercolesterolemie, hiperinsulinemie.

Evoluția bolii poate fi modificată de tratament în sensul întârzierii apariției complicațiilor sau chiar a regresiei lor, cu condiția ca medicamentele antihipertensive folosite să nu amplifice alți factori de risc pentru ateroscleroză.

HTA nu are însă invariabil o evoluție progresivă, mai mult sau mai puțin rapidă. Unele studii epidemiologice au arătat, că după o perioadă de urmărire de câțiva ani, sub tratament eficient sau chiar fără medicație, un procent de bolnavi (sub 10%) devin normotensivi, situație care se menține nedefinit.

De asemenea, *o aparentă normalizare a TA,* la vechii hipertensivi, se poate instala pentru perioade lungi de timp (luni sau chiar ani), la pacienții care au avut accidente cerebrovasculare importante sau infarcte de miocard întinse sau repetate. Astfel de pseudonormalizări reduc riscul complicațiilor legate de valorile tensionale mari, dar nu reduc riscul complicațiilor legate de boala vasculară hipertensivă.

Prognosticul bolnavilor hipertensivi atât pe termen scurt cât și pe termen lung depinde în primul rând de complicațiile pe care le dezvoltă.

În evoluția HTA pot să apară complicații îndeosebi la nivelul organelor bogat vascularizate și cu necesități crescute în oxigen, numite *„organe țintă"*: cord, rinichi, ochi, creier. Apariția și severitatea acestor complicații depind de aceeași parametrii care influențează istoria naturală a bolii hipertensive.

1. COMPLICAȚIILE VASCULARE

Complicațiile vasculare apar relativ precoce și sunt foarte frecvente, afectând arterele mari (HTA putând iniția sau agrava procesul de aterogeneză), arterele mici și arteriolele. Leziunile vasculare, respectiv ateroscleroza, arteriopatia hipertensivă benignă și malignă, precum și consecințele lor au fost amplu prezentate în capitolul „Leziuni vasculare în HTAE".

2. COMPLICAȚIILE CARDIACE

În sens larg afectarea cardiacă în HTA este cunoscută sub numele de *cardiopatie hipertensivă* (CHT), iar în sens restrâns se referă la hipertrofia ventriculară stângă (HVS) și a consecințelor sale. Termenul de CHT reunește doi factori: factorul miocardic exprimat prin HVS și factorul coronarian prezent aproape constant și care participă în grade variabile la geneza și complicațiile CHT.

a) **Factorul miocardic.** Dezvoltarea HVS este dependentă de trei tipuri de factori: mecanici, genetici şi neuroumorali.

Factorii mecanici sau hemodinamici sunt cei mai importanţi în geneza HVS. Astfel, creşterea TA acompaniată de creşterea RVP şi diminuarea elasticităţii arterelor mari antrenează creşterea sarcinii opuse VS şi, ulterior, a presiunii sistolice intraventriculare care este stimulul principal de dezvoltare al HVS. Conform legii Laplace:

$$T = \frac{P x r}{2h}$$

(T= tensiunea intraparietală; r = raza VS; P = presiunea sistolică în VS; h = grosimea pereţilor VS). Tensiunea (stresul) parietală poate fi normalizată numai prin creşterea grosimii pereţilor.

Factorul genetic are un rol minor intervenind în apariţia HVS numai în măsura în care predispune individul la HTA şi la hiperreactivitate simpatică.

Factorii neuroumorali şi în special catecolaminele şi sistemul R–Ag par a avea un rol important în stimularea hipertrofiei miocitare. Astfel, catecolaminele, dar mai ales Ag II au capacitatea de a exprima la nivel miocitar, genele de tip oncogenic care reglează creşterea şi diferenţierea miocitelor. Studii experimentale pe celule miocardice izolate au demonstrat că Ag II determină acumularea tranzitorie intracelulară de ARNn şi creşterea sintezei de ARN şi ADN şi respectiv de proteine.

Ca urmare a creşterii sintezei proteice se produce hipertrofierea celulelor miocardice şi nu multiplicarea lor, cu rearanjarea sarcomerelor în paralel, ceea ce va creşte diametrul fibrelor miocardice şi deci grosimea pereţilor liberi şi/sau a septului. În paralel se produce şi o modificare calitativă miocitară în sensul redistribuţiei izoenzimatice a miozinei către forma cu activitate enzimatică mai puternică.

În schimb, membrana miocitară îşi reduce densitatea în beta receptori, iar sistemul adenil-ciclază se alterează, ceea ce poate juca un rol negativ în evoluţia CHT către insuficienţa cardiacă.

În paralel cu hipertrofia fibrelor miocardice apar modificări şi la nivelul ţesutului interstiţial, respectiv creşterea sintezei de colagen indusă probabil hormonal şi creşterea proporţiei de ţesut fibros distribuit în special în treimea internă a peretelui miocardic. Aceste modificări interstiţiale contribuie la alterarea precoce a performanţei diastolice a VS şi ulterior a celei sistolice.

HVS astfel apărută se poate prezenta sub 3 aspecte:

– *HVS concentrică* este tipul cel mai frecvent întâlnit, în special la adulţi şi se caracterizează prin îngroşarea uniformă a pereţilor liberi ventriculari şi a septului şi prin creşterea raportului masă/volum datorată îngroşării pereţilor fără modificarea volumului cameral. Datorită modificărilor raportului masă/volum, stresul parietal se menţine mult timp în limite normale deoarece întreaga tensiune parietală, deşi mare, se distribuie pe mai multe unităţi de suprafaţă. Se menţin astfel în limite normale indicatorii de funcţie sistolică, ceea ce justifică termenul de CHT compensată atribuit HVS concentrice.

– *HVS asimetrică de sept* caracterizată printr-o îngroşare izolată a septului interventricular între 12–17 mm are o incidenţă de 10–14% din totalul HVS. Se întâlneşte în special în etapele precoce ale HTA şi la tineri ca rezultat al

susceptibilităţii crescute a septului la stimularea adrenergică exagerată în această etapă. Poate evolua către HVS concentrică;

– *HVS excentrică* dilatativă apare tardiv în evoluţia bolii, când diametrele telediastolic şi telesistolic cresc progresiv, raportul masă/volum se modifică în favoarea volumului cameral, iar performanţa sistolică a VS se deteriorează.

Aceste forme de HVS reprezintă cel mai probabil etape diferite în evoluţia HVS existând posibilitatea persistenţei uneia dintre forme o perioadă mai lungă de timp în funcţie de tipul suprasolicitării hemodinamice şi a intervenţiei factorilor nonhemodinamici, a vârstei etc.

Metodele de diagnostic ale HVS au fost prezentate în capitolul „Evaluarea bolnavului hipertensiv".

b) **Factorul coronarian.** HTA afectează atât macro- cât şi microcirculaţia coronariană. Astfel, la nivelul arterelor coronare mari, subepicardice, HTA favorizează apariţia în primul rând a leziunilor de ateroscleroză coronariană. La acest tip de leziuni se adaugă cele de arteriopatie hipertensivă hiperplastică.

Microcirculaţia coronariană poate fi afectată prin două mecanisme:

– apariţia unor anomalii la nivelul arteriolelor de rezistenţă, fie datorită perturbării vasomotricităţii lor, fie datorită leziunilor structurale de tip arteriopatie hipertensivă benignă sau malignă. Ca urmare se produc perturbări în hemodinamica coronariană (chiar în absenţa leziunilor de coronare mari), manifestate prin creşterea rezistenţei coronariene şi diminuarea rezervei de flux coronarian;

– alterarea distribuţiei microcirculaţiei coronariene datorită HVS. Studii experimentale au demonstrat că HVS nu se acompaniază de capilare de neoformaţie. În aceste condiţii scade densitatea capilarelor pe unitatea de masă miocardică şi paralel cresc distanţele intercapilare, fenomene prezente în special în stratul profund subendocardic care devine astfel mult mai vulnerabil la ischemia miocardică. Aceste anomalii ale microcirculaţiei afectează distribuţia oxigenului la celulele miocardice, ceea ce favorizează dezvoltarea leziunilor degenerative miocardice şi alterarea performanţei cardiace.

Prin afectarea circulaţiei coronariene există astfel condiţii de alterare a echilibrului dintre aportul de oxigen şi necesarul de O_2. Aportul de O_2 scade datorită leziunilor de ateroscleroză coronariană şi a modificărilor microcirculaţiei coronare, iar necesarul de O_2 creşte în HTA cu HVS datorită creşterii tensiunii intraparietale, a inotropismului, şi parţial a frecvenţei ventriculare, cel puţin în etapa de început a bolii. Aceste elemente explică incidenţa crescută a anginei pectorale şi a infarctului de miocard la bolnavul hipertensiv.

c) **Consecinţele hemodinamice ale CHT.** HVS apare iniţial ca un mecanism compensator la supraîncărcarea de presiune în faţa VS. În evoluţia HVS au fost descrise trei faze succesive: o primă fază de hiperreactivitate celulară cu creşterea sintezei proteice, a doua mult mai prelungită de HVS compensatorie şi, în sfârşit, a treia de insuficienţă ventriculară stângă sau globală. Trecerea de la faza compensată la cea decompensată depinde în primul rând de contribuţia factorului coronarian dar şi de asocierea cu alţi factori ce pot altera miocardul.

În stadiul de hipertrofie compensată, mecanismul adaptativ se concretizează în conservarea unei funcţii sistolice normale sau chiar crescute a VS (fracţie de ejecţie >55%). În această etapă apare însă precoce şi constant *alterarea funcţiei diastolice* a VS ca expresie a diminuării vitezei de relaxare a VS şi a creşterii rigidităţii ventriculare stângi.

Modificările relaxării ventriculare, fenomen activ, consumator de energie, sunt determinate de HVS, deşi uneori o pot precede. Ele apar prin: creşterea tensiunii intraparietale sistolice; alterările circulaţiei coronariene cu hipoxie miocardică secundară care poate încetini procesul activ de dezunire a punţilor de actină-miozină din timpul relaxării; prin distribuţia neuniformă a ţesutului interstiţial care determină pierderea conexiunilor intercelulare şi deci o neuniformitate temporo-spaţială a inactivării contracţiei.

Rigiditatea ventriculară în HVS apare datorită creşterii marcate a masei miocardice şi a fibrozei interstiţiale, precum şi a diminuării volumului cavităţii ventriculare.

Alterarea relaxării şi creşterea rigidităţii ventriculare stângi diminuă umplerea VS atât în protodiastolă (dependentă de relaxare) cât şi în telediastolă când camera rigidă a VS nu se poate destinde suficient pentru a primi sângele propulsat prin contracţia AS, deşi acesta se hipertrofiază compensator pentru a-şi creşte forţa de contracţie. Alterarea progresivă a umplerii VS va antrena în final diminuarea volumului telediastolic al VS (VTD) şi creşterea presiunii telediastolice a VS (PTDVS) cu repercusiuni negative atât asupra DC care scade, cât şi asupra presiunilor pulmonare care cresc. Astfel, în condiţiile unei alterări severe a funcţiei diastolice şi deci a umplerii VS, poate să apară insuficienţă cardiacă chiar cu funcţie sistolică normală (figura 11).

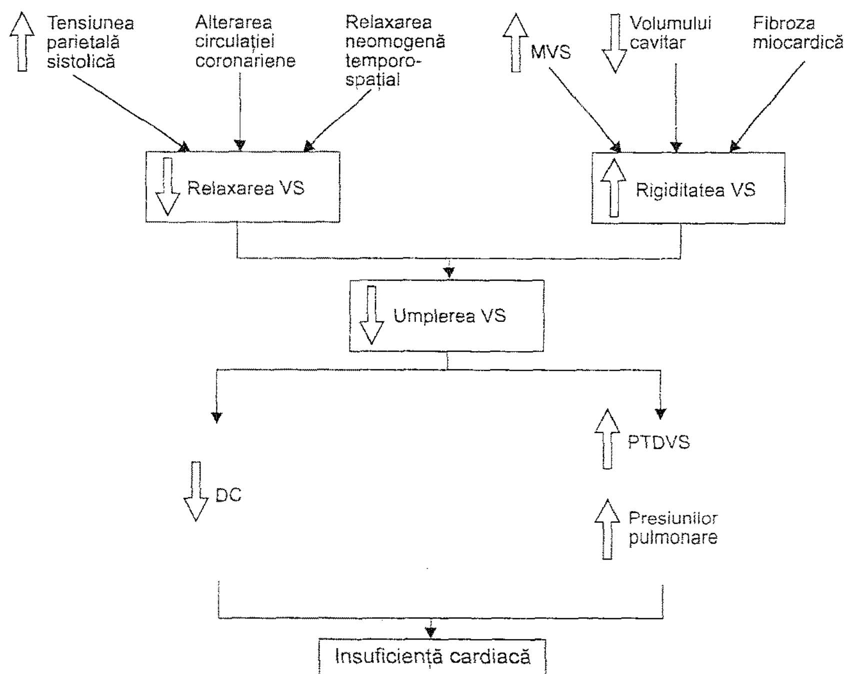


Fig. 11. – Determinanţii insuficienţei cardiace prin anomalie izolată a funcţiei diastolice în CHT. MVS=masa ventriculară stângă; PTDVS=presiunea telediastolică în VS.

Alterarea *funcției sistolice* este un fenomen inconstant și tardiv în evoluția cardiopatiei hipertensive în momentul în care apare HVS excentrică dilatativă, deci decompensarea CHT. Până în acel moment alterarea performanței sistolice se produce numai dacă intervin și alți factori cu repercusiuni negative asupra miocardului: factorul mecanic (creșterea extremă a postsarcinii și a tensiunii intraparietale), factori coronarieni, factori toxici independenți de HTA (alcool, infecțioși, hipertiroidieni) (fig. 12). În final CHT se poate prezenta ca o cardiopatie dilatativă hipokinetică, dar cu indici electrocardiografici și ecocardiografici de HVS, manifestată prin fenomene de insuficiență cardiacă stângă sau globală.

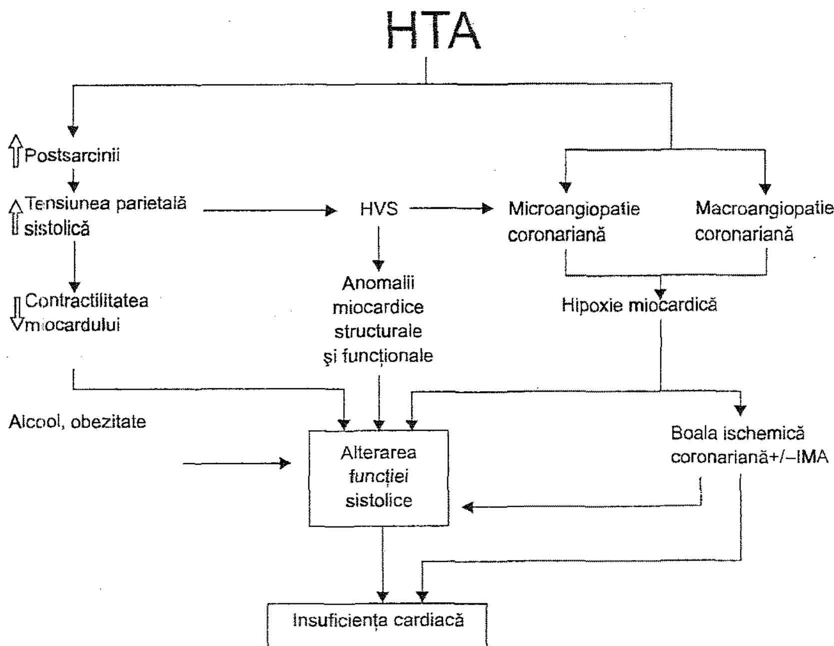


Fig. 12. – Determinanții alterării funcției sistolice în HTA.

d) **Complicațiile CHT.** Cardiopatia hipertensivă poate evolua către 3 tipuri de complicații:

1. *Insuficiența cardiacă* de cauză hipertensivă este relativ frecventă cu tot progresul tratamentului antihipertensiv. HTA medie-severă, netratată sau incorect tratată, conduce la insuficiență cardiacă sau precipită apariția disfuncției miocardică de alte cauze (coronare, valvulare, cardiomiopatie). Tranziția de la HVS (compensată) spre disfuncție miocardică asimptomatică sau insuficiență cardiacă manifestă, rezultă din modificări structurale (inclusiv dezvoltarea fibrozei miocardice), anomalii biochimice și ischemie miocardică. Disfuncția ventriculară poate fi predominent de tip diastolic (relativ rar), sau, mai frecvent, de tip sistolic și diastolic, cu dilatație cardiacă globală. În producerea insuficienței

cardiace intervin atât hipertrofia şi dilataţia ventriculară stângă cât şi boala coronară coexistentă.

2. *Aritmiile,* în special aritmiile ventriculare, au o frecvenţă crescută în HVS datorită asincronismului electrofiziologic al miocardului hipertrofiat, ischemiei miocardice asociate, alterării performanţei cardiace, hipokaliemiei sau hipomagneziemiei secundare tratamentului diuretic..

3. Cardiopatia hipertensivă se însoţeşte de *ischemia miocardică* prin ateroscleroză coronară accelerată, scăderea rezervei coronare şi alterări ale microcirculaţiei (structurale şi funcţionale). Ca urmare ischemia miocardică silenţioasă, angina pectorală şi infarctul de miocard sunt mai frecvente la hipertensivi. În prezenţa HVS, infarctul miocardic este mai extins, adesea este circumferenţial, iar evoluţia sa este frecvent complicată cu disfuncţie acută de pompă sau disritmii.

Fiecare dintre aceste complicaţii poate fi responsabilă de *moartea subită* la bolnavul hipertensiv cu HVS.

Regresia HVS. HVS din HTA este nu numai un proces progresiv, dar în anumite condiţii şi unul regresiv. Regresia HVS se poate face sub medicaţia antihipertensivă, care influenţează nivelul TA şi factorii neuroumorali ce intervin în hipertrofia miocitară şi producerea de colagen.

Dintre medicamentele antihipertensive cu eficacitate dovedită în regresia HVS semnalăm: inhibitorii enzimei de conversie, betablocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă, blocanţii de calciu în special verapamilul, inhibitorii adrenergici cu acţiune centrală (clonidină, alfametildopa), spironolactona; se apreciază însă că numai IEC şi spiranolactona reduc şi cantitatea de colagen.

3. COMPLICAŢIILE RENALE

Deşi rinichiul are un rol important în patogenia HTA, el poate fi afectat secundar în evoluţia bolii, determinările renale fiind dependente de nivelul şi durata HTA, precum şi de particularităţile circulaţiei renale. Odată apărute, tulburările funcţionale sau organice ale circulaţiei renale antrenează mecanisme hipertensive intrinseci care menţin şi agravează HTA, iar pe de altă parte induc modificări morfologice globale, care pot conduce la apariţia insuficienţei renale cronice. Înainte de introducerea medicaţiei antihipertensive eficace, peste 5% din pacienţii hipertensivi dezvoltau IRC, în special prin HTA malignă.

a) **Aspecte morfologice.** Primele leziuni renale care se constituie în evoluţia HTAE sunt la nivel vascular.

Leziunile iniţiale, de *arterioscleroză hipertensivă,* predomină la nivelul arterelor interlobulare şi arteriolelor aferente. Când aceste leziuni sunt extinse şi se însoţesc de un grad de modificări de parenchim renal, se realizează nefroangioscleroza benignă (hipertensivă).

Când HTA este severă, apar leziuni de necroză fibrinoidă la nivelul arteriolei aferente şi eferente şi la nivelul ghemului glomerular, care îngustând mult lumenul arteriolar, scad presiunea de perfuzie şi stimulează activarea sistemului R–Ag, cu efectele sale secundare de agravare a HTA.

La leziunile vasculare renale, specifice HTA, se mai pot adăuga leziuni de *ateroscleroză de arteră renală,* unilateral sau bilateral, cu diverse grade de stenoză, care prin mecanism ischemic agravează evoluţia HTA. Incidenţa

stenozelor de arteră renală la hipertensivi este destul de mare (aprox. 50%), dar nu toate stenozele sunt semnificative sau critice.

Secundar leziunilor vasculare intrarenale, care antrenează ischemie intrarenală, apar, în stadii mai avansate ale HTA, modificări în glomeruli, tubi și interstițiu.

O parte din *glomeruli* prezintă fie îngroșări ale capilarelor, fie proliferări epiteliale localizate, dar cel mai frecvent prezintă hialinizări parțiale sau totale cu scleroză ulterioară. Aceste leziuni explică microproteinuria și microhematuria și în final scleroza progresivă a glomerulilor și insuficiența renală.

Alterările tubulare sunt mai precoce și mai extinse și constau în atrofii tubulare progresive paralel cu distensia sau, dimpotrivă, dispariția lumenului. *Modificările interstițiale* scleroase sau parțial inflamatorii contribuie la alterarea suplimentară a tubilor. Leziunile tubulare și interstițiale explică alterarea relativ precoce a funcției de concentrare a urinii și progresiunea IR.

b) **Modificările hemodinamice** intrarenale se instalează precoce și preced leziunile structurale ale vaselor de rezistență renală.

În etapa de „high-normal" TA modificările hemodinamice intrarenale se caracterizează prin creșterea fluxului sanguin renal (FSR) și a ratei filtratului glomerular (RFG). Unele studii au evidențiat, de asemenea, creșterea natriurezei la încărcarea cu sare la indivizii cu „high-normal" TA, comparativ cu persoanele care au TA normală. Modificările de hemodinamică intrarenală sunt explicate prin creșterea DC în condițiile unei RVP normale (profil hemodinamic caracteristic HTA de graniță) și prin corelația directă dintre DC și debitul renal. Natriureza exagerată constituie răspunsul normal al rinichiului încă nealterat la încărcarea cu sare sau la creșterea TA, conform curbei presiune-natriureză. La aceste modificări precoce se mai adaugă alterarea excreției tubulare proximale.

În etapa de HTA stabilă apar alte modificări ale hemodinamicii intrarenale care preced leziunile structurale vasculare. Ele sunt caracterizate prin reducerea fluxului plasmatic renal (FPR), dar cu menținerea RFG și creșterea fracției de filtrare. FPR se reduce datorită vasoconstricției intrarenale, în special a arteriolei aferente ca răspuns la creșterea TA, a cărei amploare este mai mare decât a circulației periferice. RFG se menține însă în limite normale deoarece tonusul arteriolei eferente este mai puternic decât al arteriolei aferente, datorită densității mai mari a receptorilor pentru Ag II.

Apariția leziunilor structurale ale circulației intrarenale alterează echilibrul fragil al hemodinamicii regionale. FPR continuă să scadă, iar RFG se reduce progresiv, secundar leziunilor glomerulare de tip ischemic. Apariția ulterioară a leziunilor tubulointerstițiale și progresiunea sclerozelor glomerulare conduce la reducerea funcției renale globale și la constituirea IRC.

Mecanismul prin care HTA produce alterarea progresivă a structurilor și funcției renale, a fost considerat mult timp cel ischemic ca urmare a leziunilor vasculare. În ultimii ani, progresia leziunilor este atribuită și hiperperfuziei glomerulare, care produce injurie glomerulară prin mecanism hemodinamic și prin factori nonhemodinamici. Când autoreglarea renală este redusă sau există o vasodilatație a arteriolei aferente, creșterea TA sistemice se transmite efectiv la capilarul glomerular și prin expunerea glomerulului la o presiune ridicată și barotraumă, se produce injuria glomerulară. Leziunile glomerulare produse printr-un astfel de mecanism hemodinamic sunt amplificate de factori

nonhemodinamici: injuria celulelor endoteliale induce eliberarea de endotelină (stimulant al creșterii celulelor mezangiale), reducerea producerii de EDRF (inhibitor al proliferării celulelor mezangiale) eventual activarea coagulării locale. Se creează astfel, în final, un mecanism mixt de alterare a glomerulilor hipertrofiați, și a căror funcție se alterează progresiv.

Până în prezent nu dispunem de markeri clinici ai modificărilor precoce ale hemodinamicii intrarenale în HTA sau a modificărilor morfologice incipiente. Sunt utilizați, mai ales în scop de cercetare, determinarea clearance-ului acidului paraaminohipuric (indicator direct al FPR) și detectarea activității urinare a N-acetil-beta-glucozaminidazei (indicator al disfuncției tubulare proximale). Cu valoare clinică mai bună se cercetează microhematuria, microproteinuria sau proteinuria sub 1,5 g/l, clearance-ul la creatinină și variațiile densității urinare, precum și elementele indicatoare de retenție azotată. Gradul afectării renale este, în foarte bună parte, concordant cu severitatea HTA (în special în HTA malignă).

4. COMPLICAȚIILE CEREBROVASCULARE

Circulația cerebrală este afectată major în HTA, astfel încât incidența complicațiilor cerebro-vasculare este de 4 ori mai mare la hipertensivi decât la normotensivi și acest risc crește dacă HTA se asociază cu HVS sau alți factori aterogenici. Riscul cerebrovascular se corelează atât cu TA diastolică cât și sistolică.

Aspecte de hemodinamică cerebrală. Sistemul nervos central are nevoie de un debit sanguin constant și relativ mare (50–60 ml/100 g țesut cerebral/min) care să-i asigure un aport adecvat de O_2 și glucoză, în condițiile în care rezervele energetice ale creierului sunt minime.

În menținerea debitului cerebral rolul cel mai important îl are *mecanismul de autoreglare*. Limitele TA medii între care funcționează autoreglarea cerebrală sunt 60–70 mmHg și 160 mmHg. Sub această limită la individul nehipertensiv pot să apară semne de ischemie cerebrală, iar peste limita superioară a autoreglării, debitul sanguin cerebral (DSC) crește pasiv și proporțional cu TA.

La hipertensivi cresc valorile TA medii între care funcționează autoreglarea (80–90 mmHg – 180 mmHg). Astfel, semnele de hipoperfuzie cerebrală pot să apară la scăderi moderate ale TA cu atât mai mult cu cât RVC este crescută. Creșterea pragului inferior al autoreglării cerebrale justifică reducerea cu prudență a TA sub tratamentul antihipertensiv în special la vârstnici, evitându-se scăderile bruște ale TA.

Există situații când *autoreglarea se poate pierde* în anumite zone sau la nivelul întregii circulații cerebrale. Prima situație se întâlnește în regiunile cu ischemie cerebrală extremă când creșterea PCO_2 și a concentrației de acid lactic, precum și scăderea PO_2 și a pH-ului local antrenează o vasodilatație importantă locală, iar autoreglarea nu mai este operațională. Pierderea globală a autoreglării în condițiile unei creșteri tensionale excesive este un fenomen complex dar tranzitoriu care determină apariția *edemului cerebral*, modificare patologică severă care constituie substratul encefalopatiei hipertensive (vezi „Urgențele hipertensive").

Aspecte morfologice. În HTA circulația cerebrală este afectată precoce atât la nivelul vaselor mari cât și al microcirculației. Astfel, pot fi întâlnite:

– leziuni de arterioscleroză hialină și hiperplastică la nivelul arterelor mici, similare cu cele întâlnite în circulația sistemică și care cresc rezistența vasculară cerebrală;

– leziuni specifice la hipertensivi, de necroză fibrinoidă localizate în peretele arterial, care conduc la formarea de anevrisme miliare saculare (Charcot–Buchard), localizate în special în putamen, talamus, punte, cerebel, zone subcorticale. Necroza fibrinoidă duce la ocluzie arterială și constituirea de infarcte lacunare, iar ruptura micilor anevrisme saculare, în cazul creșterilor acute ale TA, la hemoragii intracerebrale;

– HTA favorizează și creșterea și ruptura anevrismelor sacciforme congenitale situate în jurul poligonului Willis, cu producerea de hemoragie subarahnoidiană.

Modificările structurale ale circulației cerebrale la care se asociază tulburările de hemodinamică predispun bolnavul hipertensiv la **multiple tipuri de complicații neurologice** (vezi și capitolul „Urgențe hipertensive"). *Encefalopatia hipertensivă*, relativ rară în prezent, este complicația tipică a HTA maligne sau cu evoluție accelerată.

HTA este cauza majoră a *hemoragiilor intracerebrale,* care reprezintă aprox. 20% din totalul accidentelor cerebrovasculare; aprox. 80% din sângerări se produc la nivelul hemisferelor cerebrale, cu deficite senzitivo-motorii grave și alterări ale stării de conștiență. Leziunile responsabile de sângerare sunt în principal microanevrismele arterelor intracraniene.

Majoritatea accidentelor cerebrovasculare sunt *infarcte cerebrale* pentru care HTA reprezintă un important factor predispozant. Infarctele cerebrale rezultă din obstrucția arterială trombotică pe plăci de aterom fisurate sau rareori prin reducerea bruscă a fluxului cerebral, într-o zonă cu stenoză vasculară critică.

Atacurile ischemice tranzitorii (AIT), definite ca tulburări funcționale cerebrale reversibile sub 24 ore, sunt frecvente în special la hipertensivi. Ele au fie o origine embolică (embolii plecate de la nivelul arterelor extracraniene), fie sunt datorită unei hipotensiuni bruște, ca de exemplu în cursul unei tahiaritmii. Aprox. 30% din AIT evoluează în următorii ani către un accident cerebrovascular major.

Infarctele lacunare sunt, de asemenea, manifestări neurologice aproape specific hipertensive. Ele pot fi uneori silențioase – sub aspect clinic, dar pot realiza sindroame caracteristice: hemipareză motorie pură, deficite sensoriale pure, hemipareză cu ataxie cerebeloasă homolaterală, dizartrie cu deficite neurologice minime.

Din ansamblul formelor de boală cerebrovasculară întâlnite la hipertensivi, infarctele lacunare, hemoragia intracerebrală și encefalopatia hipertensivă sunt aproape exclusiv întâlnite în HTA.

STADIALIZAREA HTA

Stadializarea evoluției HTA are în primul rând un caracter didactic permițând înțelegerea mai corectă a particularităților fiziopatologice și clinice a fiecărei etape evolutive. Dintre toate încercările de sistematizare a HTA cea mai corectă

pare stadializarea propusă de OMS în 1993 bazată nu pe nivelul TA, ci pe amploarea leziunilor organice, deoarece ele influențează prognosticul bolii. Stadializarea nu trebuie confundată cu clasificarea HTA bazată pe valorile TA (tabelul III) care constituie numai o parte a stadializării.

Se recunosc astfel trei stadii ale HTA:

– *stadiul I* în care nu apare nici un semn obiectiv de afectare a organelor țintă;

– *stadiul II* presupune:

– prezența semnelor de HVS, decelabile prin examen ecocardiografic, ecg sau examen radiologic;

– examenul fundului de ochi gradul I sau II;

– eventual proteinurie minimă și/sau ușoară creștere a concentrației plasmatice a creatininei;

– *stadiul III* presupune existența simptomelor și semnelor fizice apărute ca urmare a complicațiilor HTA:

– cord: insuficiență ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă globală;

– fund de ochi de gradul III;

– creier: hemoragie intracerebrală, cerebeloasă sau în trunchiul cerebral, encefalopatie hipertensivă;

– rinichi: proteinurie, microhematurie, insuficiență renală aflată în diferite stadii de evoluție.

De menționat că deși prezența unui accident vascular cerebral constituie un criteriu important de diagnostic al stadiului III, totuși pentru ca un bolnav hipertensiv să fie încadrat în acest stadiu este absolut obligatorie prezența și a HVS.

O formă specială de HTA, care poate apărea atât în evoluția HTAE cât și a HTA secundare, este *HTA malignă sau cu evoluție accelerată* care are criterii mult mai sigure de definire:

– TA diastolică≥130 mmHg;

– insuficiență cardiacă;

– fund de ochi de gradul III sau IV;

– insuficiență renală progresivă;

– accidente vasculare cerebrale sau encefalopatie hipertensivă;

– rezistență relativă la tratament.

Această formă specială de HTA are particularități fiziopatologice, morfologice, clinice și evoluție ce vor fi prezentate la capitolul „Urgențe hipertensive".

HTA SECUNDARĂ

HTA secundară se definește ca forma de HTA în care etiologia (cauza declanșatoare), de obicei unică, este dovedită sau cel puțin probabilă. Depistarea cauzei HTA nu implică și curabilitatea sa printr-o intervenție chirurgicală sau alte procedee. De aceea termenul de HTA secundară nu poate fi echivalent cu cel de HTA curabilă, așa cum există unele tendințe.

Incidența HTA secundare în raport cu totalul HTA, apreciată pe mari studii epidemiologice, este foarte variată în funcție de accesibilitatea la investigațiile complexe necesare pentru stabilirea etiologiei și care nu se fac de rutină la orice hipertensiv. Această incidență variază între 6–20%, fiind în medie de 10–17%.

CLASIFICARE

HTA secundare pot fi clasificate, cel mai bine, după criteriul etiologic (tabelul VIII); cele de cauză renală și endocrină sunt cele mai frecvente și mai bine studiate.

TABELUL VIII

Cauzele HTA secundare

I. HTA de cauză renală
- A) HTA renoparenchimatoasă
  - a) Glomerulonefrita difuză acută
  - b) Glomerulonefrite cronice primitive sau secundare
  - c) Pielonefrita cronică
  - d) Colagenoze
  - e) Nefropatia diabetică
  - f) Rinichiul polichistic
  - g) Rinichiul mic unilateral
  - h) Hidronefroza
  - i) Tuberculoza renală
  - j) HTA din insuficiența renală cronică sau la hemodializați
  - k) HTA după transplant renal
- B) HTA renovasculară
  - a) Stenoză ateromatoasă a arterei renale
  - b) Displazie fibromusculară a arterei renale
  - c) Compresie extrinsecă
  - d) Embolii și tromboze ale vaselor renale
- C) Tumoră secretantă de renină (renimom primar)
- D) HTA renoprivă

II. HTA de cauză endocrină
- A) Suprarenaliană
  - a) Feocromocitom
  - b) Hiperaldosteronismul primar (boala Conn)
  - c) Sindrom Cushing
- B) Alte endocrinopatii
  - a) Hipertiroidism
  - b) Acromegalie
  - c) Hiperparatiroidism primar etc.

III. HTA de cauză cardiovasculară
- a) Coarctația de aortă
- b) Insuficiența aortică
- c) Fistula arterio-venoasă
- d) Sindromul hiperkinetic de alte cauze
- e) Blocuri atrioventriculare de grad înalt

IV. HTA de cauză neurologică
- a) Creșterea presiunii intracraniene (ex: tumori intracraniene, encefalite etc.)
- b) Poliomielita
- c) Sindromul Guillain-Barré

V. HTA de origine medicamentoasă
- a) Abuz de contraceptive orale
- b) Abuz de inhibitori de monoaminooxidază
- c) Abuz de glucocorticoizi sau mineralocorticoizi
- d) Ciclosporină
- e) Eritropoietină

Dintre tipurile etiologice de HTA vor fi prezentate în detaliu acelea care sunt mai frecvente, insistând asupra particularităților patogenice, clinico-evolutive, de investigație și tratament.

I. HTA DE CAUZĂ RENALĂ

1. **Nefropatiile bilaterale,** acute sau cronice (tabelul VIII) reprezintă cauza cea mai frecventă a HTA secundare, responsabile de apariția HTA la 2–4% din totalul bolnavilor hipertensivi. HTA apare în condiții clinice extrem de diverse: boli renale acute – adesea reversibile, boli renale cronice, cu sau fără insuficiență renală, boli renale bilaterale – primitive sau secundare. De obicei, odată cu scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare HTA devine mai frecventă și mai severă, contribuind suplimentar la deteriorarea funcțională renală. În stadiul avansat de insuficiență renală – de orice cauză – prevalența HTA este de aproximativ 90%.

Nefropatiile parenchimatoase produc HTA prin *mecanisme patogenice* comune, cu mici particularități în funcție de tipul nefropatiei (tabelul IX).

a. Mecanismul patogenic principal în majoritatea nefropatiilor parenchimatoase este reprezentat de *ischemia renală.* În GNC, pielonefrita cronică scleroatrofică, în rinichiul din sclerodermie și în periarterita nodoasă, activarea sistemului R–Ag este mecanismul hipertensiv preponderent. El se găsește, ca mecanism complementar, și în alte nefropatii (glomeruloscleroza diabetică, rinichiul polichistic).

b. *Expansiunea volemică* (prin retenția de sare și apă) reprezintă un mecanism hipertensiv principal în GNDA, în IRC în stadiu uremic, în IRA oligurică și la bolnavii dializați.

TABELUL IX

Mecanisme patogenice ale HTA renoparenchimatoase

Mecanismul patogenic principal	*Nefropatia în care se întâlnește*
A) **Ischemia renală** prin: a) leziuni ale arterelor interlobulare și ale arteriolelor	– colagenoze (poliarterita nodoasă și sclerodermia) – pielonefrita cronică – nefropatia diabetică
b) leziuni ale capilarelor	glomerulonefritele, în special cele cronice
c) compresiuni extrinseci ale vaselor intrarenale	rinichiul polichistic
B) **Hipervolemie** prin: a) dezechilibru glomerulotubular cu retenție secundară de apă și sodiu b) dezechilibrare între aportul hidric și diureză	glomerulonefrita acută insuficiența renală cronică – stadiul uremic – bolnavi hemodializați

c. *Reducerea sintezei de substanțe vasodilatatoare* de către rinichi (prostaglandine, kinine) și alterarea echilibrului dintre factorii presori și cei depresori renali reprezintă un mecanism hipertensiv important în nefropatiile însoțite de distrucții masive de parenchim renal (în special a zonei medulare) (HTA „renoprivă").

HTA renoparenchimatoasă poate apărea inițial ca o HTA „primară" fără cauză, fiind încadrată eronat ca o HTAE, mai ales dacă nu există o alterare funcțională renală. Suspiciunea de HTA renală se ridică însă dacă creșterea valorilor tensionale apare în contextul: unei nefropatii sau colagenoze cunoscute, cu evoluție de mai multe luni sau ani; unei GNA; a unui sindrom edematos de cauză renală: unei insuficiențe renale cronice; unui sindrom urinar și biologic sugestiv de nefropatie.

Stabilirea diagnosticului de HTA renoparenchimatoasă se face după o evaluare clinică și paraclinică, adesea complexă; aceasta vizează, pe de o parte, precizarea tipului de nefropatie și gradul afectării funcției renale, iar pe de altă parte severitatea HTA și gradul de afectare a organelor țintă (tabelul X).

TABELUL X

Investigațiile paraclinice în diagnosticul HTA renoparenchimatoase

Investigații obligatorii	*Investigații speciale*
Urină – Examen de urină – Test Addis-Hamburger – Probă de concentrație a urinii – Glucozurie – Ionogramă urinară	– Uretropielografie ascendentă – Scintigrafie renală – Puncție-biopsie renală cu respectarea contraindicațiilor sale (HTA severă, diateză hemoragică, rinichiul polichistic, rinichi mici, insuficiență renală severă)
Sânge – Hemogramă, VSH – Uree – Creatinină, Ac. uric – Clearance la creatinină – Ionogramă, ASLO – Celule LE, factori antinucleari – Complement seric – Electroforeza proteinelor serice – Imunoelectroforeză **Ecografie renală** **Urografie intravenoasă standard** **Examenul fundului de ochi**	± Tomodensimetrie renală (dacă rinichiul polichistic nu a putut fi diagnosticat prin alte metode)

În funcție de tipul patogenic și afecțiunea cauzală, HTA renoparenchimatoasă are anumite *particularități evolutive și terapeutice.*

a) În *glomerulinefritele difuze acute* (GNDA), HTA apărută în principal datorită hipervolemiei secundară dezechilibrului glomerulotubular (tubul fiind integru reabsoarbe Na și apă în cantitate mare pentru a compensa reducerea

filtrării datorită leziunii glomerulare) este de obicei ușoară sau moderată și pasageră. Frecvent HTA însoțește oliguria și retenția hidrosalină. Rareori HTA din GNA se poate complica cu edem pulmonar acut sau encefalopatie hipertensivă, mai ales când hipervolemia este importantă. Restricția de sare și tratamentul diuretic cu diuretice de ansă controlează rapid HTA care retrocedează odată cu edemele. Rareori HTA necesită tratament antihipertensiv, sau în caz extrem dializă și medicație parenterală.

b) *Glomerulonefrita cronică (GNC)* se însoțește frecvent de HTA care poate îmbrăca toate formele de evoluție până la HTA malignă. Răspunsul la tratament este variabil în funcție de stadiul de evoluție al nefropatiei și gradul insuficienței renale secundare.

c) *PNC*, în special forma se scleroatrofică, determină HTA, uneori severă. În formele comune de PNC incidența HTA este relativ mică (în jur de 30%). Mecanismul patogenic comun este cel ischemic, dar se poate adăuga și scăderea sintezei de PG.

d) Dintre *colagenoze*, poliarterita nodoasă (PAN) și sclerodermia determină HTA cu evoluție de obicei severă spre HTA malignă, datorită leziunilor arteriale de tip predominent proliferativ în sclerodermie sau necroză fibrinoidă în PAN, localizate pe arterele interlobulare și pe arteriolele aferente. În LES cu afectare renală HTA este inconstantă și se întâlnește mai ales în formele de glomerulonefrită cu insuficiență renală.

e) *Nefropatia diabetică* se acompaniază de HTA în 60–70% din cazuri (vezi capitolul „Diabetul zaharat").

f) HTA din *rinichiul polichistic* apare tardiv în evoluția bolii, de obicei odată cu dezvoltarea insuficienței renale. Mecanismul patogenic este foarte probabil ischemic (prin compresiunea vasculară realizată de dezvoltarea chisturilor), dar posibil și printr-o scădere a sintezei de prostaglandine datorită distrucției medularei renale.

g) În stadiul terminal al *insuficienței renale cronice* HTA se întâlnește frecvent, indiferent de nefropatia generatoare. Mecanismul patogenic principal îl reprezintă excesul de volum absolut sau relativ și în mai mică măsură activarea sistemului R-Ag și hiperactivitatea adrenergică. Singurul tratament eficient este hemodializa cronică.

h) La bolnavii cu *hemodializă cronică*, incidența HTA și a complicațiilor sale este deosebit de mare. Mecanismele patogenice sunt, ca și în cazul IRC, hipervolemia între ședințele de hemodializă și hiperreactivitatea sistemului simpatic și a sistemului R-Ag. Tratamentul cel mai eficient este hemodializa; medicația antihipertensivă de tipul vasodilatatoarelor directe care nu reduc FG, poate reprezenta un adjuvant activ.

i) *Transplantul renal* favorizează apariția HTA la aproximativ jumătate din bolnavi încă din primul an. Mecanismele patogenice implicate sunt multiple: stenoza de arteră renală la locul anastomozei, rejetul de transplant, folosirea dozelor mari de hormoni steroizi și ciclosporină, excesul de renină persistent după nefropatia inițială.

2) **Rinichiul mic unilateral** se asociază cu HTA în aproximativ 25% din cazuri. El poate fi determinat de pielonefrita cronică unilaterală, nefrita de iradiere, de boală ocluzivă unilaterală sau poate fi congenital. Mecanismul patogenic al HTA este cel ischemic, astfel că hipertensiunea evoluează cu hiperreninemie. Diagnosticul precoce al bolii renale, până când HTA nu a

determinat leziuni de nefroangioscleroză severă pe rinichiul contralateral poate conduce la nefrectomie, urmată de dispariția HTA.

3) **Uropatia obstructivă** cel mai frecvent de cauză litiazică, dar şi bacilară sau prin fibroză retroperitoneală, se poate manifesta prin HTA. Aceasta se instalează tardiv în evoluția uropatiei obstructive, când s-a produs atrofia renală (rinichi unilateral „hidronefrotic") cu scleroză glomerulară. Mecanismele patogenice implicate sunt cele ischemice de activare a sistemului R-Ag, precum şi reducerea sintezei de prostaglandine de către medulara atrofiată. Tratamentul curativ este chirurgical.

HTA RENOVASCULARĂ

HTA renovasculară este una dintre cele mai importante cauze de HTA secundară; frecvența sa variază în diferite statistici între 1 şi 5% din populația hipertensivă.

Dintre **cauzele HTA renovasculare** (vezi tabelul VIII) cea mai frecventă este ateroscleroza arterei renale (aproximativ 2/3 din totalul HTA renovasculare), care afectează predominent treimea proximală a trunchiului arterei renale, stenozele fiind uneori ostiale sau paraostiale. Leziunile sunt adesea excentrice şi se pot complica cu dilatații poststenotice. Leziunea este mai frecventă la bărbații vârstnici survenind în special în contextul unei ateroscleroze generale. A doua cauză, ca frecvență, în special la femei, este fibrodisplazia arterei renale la persoane între 25 şi 40 de ani. Această anomalie structurală este localizată în special în 2/3 distale ale arterei renale. În funcție de structura peretelui arterial afectat se descriu patru tipuri anatomice: fibrodisplazia mediei care este cea mai frecventă şi realizează stenoze etajate până la nivelul arterelor mici; fibrodisplazia perimedială ce realizează stenoze neregulate; fibrodisplazia intimală, observată în special la copii; fibrodisplazia subadventiceală care este mult mai rară.

Ceilalți factori etiologici (tromboze şi embolia arterei renale, anevrisme arteriale, compresiuni extrinseci ale arterei renale prin tumori, fistula arteriovenoasă, coarctația aortei abdominale, aortita Takayasu, neurofibromatoza) sunt cauze de excepție ale HTA renovasculare.

Mecanismul patogenic al HTA renovasculare identificat experimental de Goldblatt încă în 1934 reprezintă prototipul mecanismului ischemic şi de activare a sistemului R-Ag.

Din punct de vedere *fiziopatologic se disting două tipuri de HTA renovasculară:*

a) Când *stenoza de arteră renală* este *unilaterală* mecanismul hipertensiv inițial constă în hipersecreția de renină în rinichiul ischemic declanşată de reducerea sub 50% a presiunii de perfuzie renală. Hipersecreția de renină este urmată de hiperproducția de Ag II şi de vasoconstricție periferică. HTA astfel rezultată este deci dependentă de renină, cel puțin în primele etape de evoluție a bolii. În rinichiul contralateral care este sănătos, secreția de renină este normală sau chiar scăzută, iar natriureza păstrată în această etapă. În stadiile tardive HTA îşi pierde caracterul renin-dependentă datorită leziunilor de nefroangioscleroză severă care apar în rinichiul controlateral (rinichiul de partea stenozei fiind protejat) şi care pot menține HTA chiar şi după ridicarea obstrucției vasculare.

b) Când *stenoza de arteră renală apare pe rinichi unic sau este bilaterală*, activarea inițială a sistemului R-Ag se acompaniază de reducerea natriurezei în ambii rinichi astfel încât apare o hipervolemie precoce. În timp, hiperreactivitatea sistemului R-Ag se atenuează, HTA căpătând aspect de HTA volum-dependentă cu reducerea sensibilității la acțiunea IEC. În stadiile tardive volemia tinde să se normalizeze și cresc din nou rezistențele periferice.

Diagnosticul de HTA renovasculară poate fi sugerat de asocierea unor *simptome și semne clinice* (tabelul XI). Dintre acestea, valoarea cea mai mare o au debutul unei HTA severe la tineri sau după vârsta de 50 ani, durerea și suflurile lombare apărute în contextul unei HTA, deteriorarea rapidă a funcției renale la un hipertensiv.

TABELUL XI

Elemente clinice sugestive de HTA renovasculară

- HTA severă la copil sau adult tânăr sau după vârsta de 50 ani
- HTA severă cu debut acut la orice vârstă
- Suflu sistolic/diastolic epigastric, subcostal sau pe flancuri
- Evoluția accelerată în timp scurt a unei HTA considerată esențială
- HTA și afectarea inexplicabilă a funcției renale
- Deteriorarea relativ bruscă a funcției renale la un hipertensiv
- HTA refractară la triplă asociere medicamentoasă
- Deteriorarea funcției renale ca răspuns la tratament cu IEC
- Leziuni aterosclerotice extensive ale arterelor coronare, cerebrale și periferice la un hipertensiv
- Edem pulmonar acut recurent aparent fără cauză evidentă
- Durere lombară cu debut acut în absența obstrucției ureterale

În caz de suspiciune clinică de HTA renovasculară se recurge la investigații speciale, dintre care unele sunt numai orientative pentru diagnostic, iar altele au mare specificitate (tabelul XII).

Investigațiile paraclinice au rolul de a confirma diagnosticul morfologic al leziunii (localizare, multiplicitate, gradul stenozei, distribuția sa în interiorul vasului etc.) dar și de a aprecia repercusiunile sale funcționale.

TABELUL XII

Investigațiile orientative și de confirmare a HTA renovasculare

Investigații orientative	*Investigații de confirmare*
1. Urografia intravenoasă	1. Arteriografia renală
2. Activitatea reninemică plasmatică crescută (ARP)	2. Raportul dintre concentrația reninei active în vena renală de partea stenotică și concentrația reninei active în vena renală controlaterală >1,5–2
3. Scintigrafia renală	3. Testul de inhibiție farmacologică al angiotensinei cu saralazină
4. Examenul Doppler al arterelor renale	

În caz de suspiciune clinică de HTA renovasculară prima investigație la care se apelează este *urografia intravenoasă minutată.* Elementele radiologice sugestive de HTA renovasculară sunt: asimetria diametrului longitudinal a celor doi rinichi cu o diferență de peste 1,5 cm; asimetria de secreție renală cu întârzierea vizualizării sistemului pielocaliceal și a apariției nefrogramei de partea stenozei de arteră renală; hiperconcentrare tardivă a substanței radioopace dar cu imagine corectă („imagine prea frumoasă") a sistemului pielocaliceal de partea bolnavă; întârzierea eliminării substanței de contrast de aceeași parte. Prezența acestor modificări obligă la investigații suplimentare și, în primul rând la efectuarea arteriografiei selective renale.

Activitatea reninemică plasmatică este crescută la majoritatea bolnavilor, dar nu are valoarea diagnostică de certitudine deoarece ARP poate fi crescută și în alte forme de HTA, inclusiv în HTAE.

Scintigrafia izotopică renală sugerează o stenoză de arteră renală dacă de partea bolnavă se înregistrează o întârziere a distribuției vasculare a radiotrasorului. Se poate însă obține rezultat fals pozitiv ca și rezultat fals negativ. Repetarea investigației la o oră după administrarea a 50 mg de captopril care diminuă presiunea de perfuzie glomerulară de partea rinichiului stenozat accentuează asincronismul perfuzei renale și deci a distribuției radiotrasorului.

Examenul Doppler al arterelor renale poate decela accelerarea de flux în arterele renale, evidențiind astfel stenoza și gradientul trasstenotic.

Cercetarea raportului dintre ARP din vena renală de partea stenotică și ARP din vena contralaterală pare a avea o mare valoare diagnostică, dacă acest raport este mai mare de 1,5. Valoarea acestui test diagnostic crește dacă se cercetează în condiții bazale și la 1 oră după administrarea unei doze mici de captopril (25–50 mg). În prezența unei HTA renin- dependente de origine renovasculară care se întâlnește în stenoza unilaterală, la o oră după administrarea captoprilului se produce o creștere explozivă a reninei active (cu peste 150% din valoarea inițială) de partea stenotică, concomitent cu reducerea TA.

Scintigrafia renală efectuată înainte și după captopril asociată cu determinarea concentrației reninei active poate crește mult acuratețea diagnosticului.

Proba la saralazină, care se efectuează numai în condiții de cercetare constă în injectarea i.v. de saralazină care este antagonist competitiv al Ag II (se administrează de la 0,5 la 10 mg/min sau în bolus de 1–10 mg). Testul este considerat pozitiv dacă TA scade cu >30 mmHg.

Arteriografia selectivă renală rămâne metoda diagnostică cea mai valoroasă care confirmă tipul de leziune, severitatea și extensia sa. Metoda are și implicații terapeutice importante. Astfel, o stenoză critică sau „funcțională" (stenoză peste 75%), concentrică și singulară se pretează la o angioplastie transluminală, în timp ce stenozele excentrice sau multiple necesită tratament chirurgical.

Combinarea investigațiilor crește specificitatea și sensibilitatea diagnosticului dar nu pot oferi certitudinea normalizării postoperatorii a TA.

Tratament. Dintre metodele terapeutice folosite în HTA renovasculară, eficacitatea cea mai mare o are tratamentul chirurgical, urmat apoi de angioplastia endoluminală combinată cu IEC care pot conduce la dispariția HTA (fig. 13).

a) *Tratamentul chirurgical* rămâne mijlocul cel mai sigur de curabilitate al HTA renovasculare la orice vârstă, dacă rinichiul controlateral este integru.

Datorită extensiei tehnicilor de revascularizație nechirurgicală indicațiile tratamentului chirurgical s-au restrâns. Actualmente se preferă chirurgia de revascularizație numai în caz de leziuni bilaterale și complexe. Procedeele chirurgicale folosite sunt: by pass-ul în zona stenotică, chirurgia de reconstrucție în caz de maladie fibromusculară sau nefrectomia, în atrofia renală.

b) *Angioplastia endoluminală* (dilatația endoluminală cu balon) se preferă la hipertensivii tineri cu stenoza arterei renale prin displazie fibromusculară sau la vârstnici cu stenoză aterosclerotică concentrică și risc operator crescut. Rezultatul imediat este foarte bun în proporție de 75–100%, dar există risc de restenoză, astfel încât după 5 ani rezultatul se menține bun numai la 30–60% din bolnavi. Metoda își crește eficiența pe termen lung dacă se combină cu tratament medicamentos cu IEC.

c) Actualmente există și alte tehnici invazive nechirurgicale pentru tratamentul stenozei de arteră renală, de exemplu *implantarea unei endoproteze endoluminale* („stent") cu rezultate imediate superioare angioplastiei transluminale, în special în stenozele excentrice.

d) *Tratamentul medical* se face în primul rând cu IEC. Administrarea acestora ridică două probleme: pe de o parte controlează cel mai bine HTA, deoarece interceptează sistemul R-Ag dar pe de altă parte există riscul de a expune rinichiul ischemic la o scădere și mai mare de flux sanguin cu deteriorarea secundară a funcției renale.

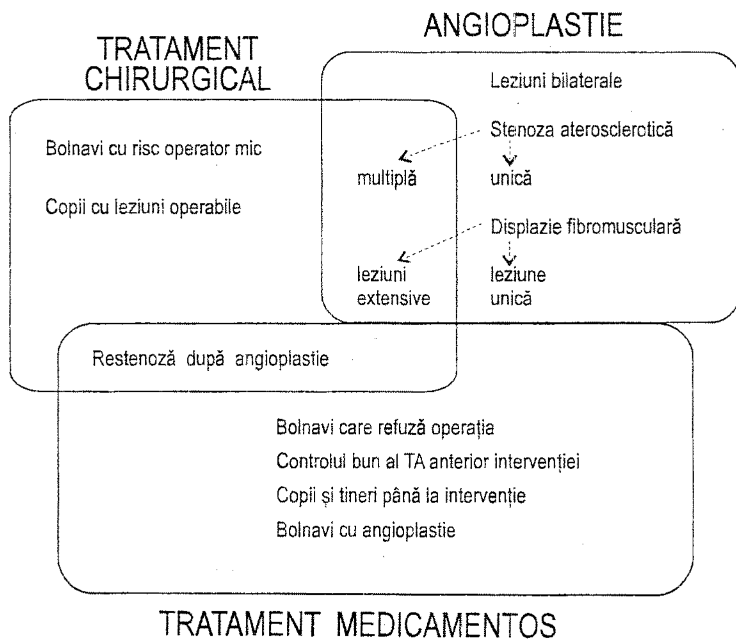


Fig. 13. – Algoritmul propus pentru alegerea metodelor terapeutice în HTA renovasculară.

Acest ultim aspect se explică prin faptul că Ag II aflată în cantitate crescută în rinichiul ischemic produce vasoconstricție arteriolară renală, în special pe arteriola eferentă în timp ce pe arteriola aferentă acționează predominent prostaglandina E_2 cu rol vasodilatator. Se reușește astfel menținerea unei presiuni de perfuzie glomerulară și a unui filtrat glomerular în limite acceptibile în rinichiul ischemic. Această modificare de hemodinamică intrarenală poate fi benefică pe o perioadă limitată de timp, în special la bolnavii cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic sau dacă stenoza este bilaterală. Întreruperea acestui mecanism adaptativ prin administrarea de IEC la aceste categorii de bolnavi poate antrena prăbușirea presiunii de filtrare glomerulară cu reducerea filtratului glomerular și alterarea rapidă a funcției renale globale. Dacă însă stenoza este unilaterală, posibila deteriorare tranzitorie a funcției rinichiului afectat este suplinită de rinichiul indemn, IEC putând fi administrați în siguranță și cu eficacitate pe termen lung. De aceea ICE sunt indicați numai în stenoza unilaterală. În stenoza bilaterală de arteră renală se pot folosi în siguranță betablocantele sau blocanții de calciu.

II. HIPERTENSIUNEA DE CAUZĂ ENDOCRINĂ

1. FEOCROMOCITOMUL

Feocromocitomul este o tumoră cromafină situată în medulosuprarenală sau în structuri extrasuprarenale, care produce o HTA secundară, cu aspect clinico-evolutiv particular. Incidența sa este apreciată între 0,3 și 1% din totalul hipertensivilor, cu distribuție egală pe sexe și o frecvență mai mare între 25 și 55 ani.

În 10% din cazuri feocromocitomul este familial, cu o transmitere genetică autosomal dominantă. Feocromocitomul familial se poate prezenta ca o afecțiune izolată sau în cadrul neurofibromatozei sau a bolii Hippel-Lindon. Uneori feocromocitomul este o componentă a unei neoplazii endocrine multiple – MEN 2a sau MEN 2b (MEN 2a include carcinom medular de tiroidă, hiperparatiroidism primar și feocromocitom, iar MEN 2b carcinom medular tiroidian, neurinoame mucoase multiple și feocromocitom).

Cele mai multe feocromocitoame (97%) sunt localizate intraabdominal și peste 90% se dezvoltă în țesutul medulosuprarenal, mai ales de partea dreaptă; 10% din tumorile adrenale sunt bilaterale. În 90% din cazuri feocromocitomul este o tumoră benignă și rar evoluează ca o tumoră malignă, cu metastaze în ganglioni, ficat, plămân. Metastazele pot fi funcționale.

Dezvoltarea feocromocitomului se face din celulele cromafine din medulosuprarenală (fig. 14). Astfel, celulele sistemului nervos simpatic (SNS) iau naștere din creasta naturală primitivă ca celule stem (simpatogonia). Acestea migrează în afara sistemului nervos central pentru a ocupa un loc paraaortic. Celulele stem se diferențiază fie în simpatoblaste – care dau naștere la celule ganglionare simpatice – fie în feocromoblaste, care dau naștere la celule cromafine. Toate aceste tipuri celulare pot genera tumori.

Celulele cromafine au capacitatea de a sintetiza și stoca cotecolamine (CA). Ele se găsesc în medulosuprarenală, dar și în ganglionii simpatici

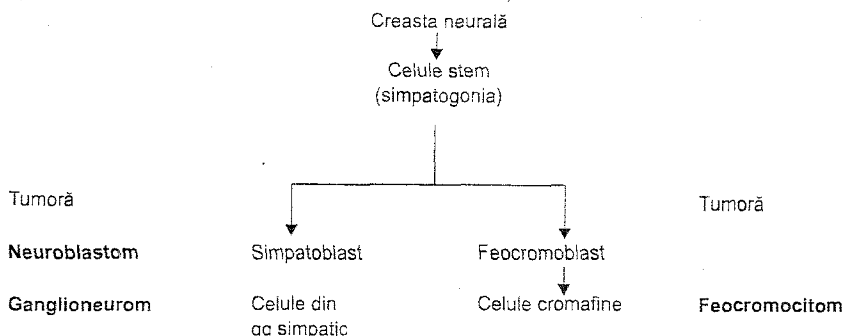


Fig. 14. – Căile de dezvoltare ale tumorilor țesutului cromafin și ale ganglionilor simpatici (după Kaplan).

abdominali, paraaortici sau în trigonul Zuckerkandl. Tumorile celulelor cromafine poartă numele de feocromocitoame, dar cele care iau naștere în afara medulosuprarenalei sunt clasificate ca paraganglion.

Fiziopatologie. Tumorile medulosuprarenale secretă norepinefrină (NE) și epinefrină (E), în timp ce tumorile extrasuprarenale nu produc în general decât NE. Rareori există o secreție concomitentă de dopamină sau de alți hormoni peptidici (neuropeptid Y, enkefaline, calcitonină), dar secreția acestora nu se asociază cu manifestări clinice.

Secreția CA de către tumoră este extrem de variabilă: tumorile mici tind să secrete o mare cantitate de CA active, în timp ce tumorile mari, având capacitatea de a stoca și metaboliza o mare cantitate de CA, tind să elimine în circulație mai puțin din conținutul lor.

CA active, ajunse în circulație, au acțiuni cardiovasculare (stimularea alfa și beta receptorilor) și efecte metabolice (creșterea metabolismului bazal, a glicemiei și acizilor grași liberi).

Frecvența și severitatea simptomelor și semnelor depind de tipul secretor al tumorii: dacă secreția de CA este continuă, se produce o HTA susținută, cu puține paroxisme, deoarece receptorii adrenergici sunt desensibilizați după o expunere prelungită la nivele crescute de agoniști; dacă secreția este discontinuă se produce o HTA paroxistică tipică, deoarece receptorii sunt mult mai reactivi responsivi. Natura semnelor și simptomelor din feocromocitom reflectă tipul predominant de CA secretate: NE produce o mai mare vasoconstricție (mediată prin alfa receptori) pe când E produce o mai puternică stimulare cardiacă (mediată prin beta receptori). HTA este astfel produsă, în grade variate, prin stimularea receptorilor beta 1 miocardici și creșterea DC, și prin stimularea alfa receptorilor periferici, cu vasoconstricție arteriolară secundară și creșterea RVT.

Rezultă astfel, că tumorile care secretă, în principal E, tind să aibă a HTA predominent sistolică, cu tahicardie, transpirații și tremurături, pe când cele care secretă în principal NE (fie adrenală sau extraadrenală), tind să aibă HTA sistolo-diastolică, mai puțină tahicardie, palpitații și paroxisme de anxietate.

Inactivarea CA, eliberate din medulosuprarenală și din terminațiile nervoase simpatice se face prin recaptarea prin granulele de stocaj specifice din terminațiile

nervoase simpatice şi prin metabolizarea în ficat, prin intermediul catecol-o-metiltransferazei (COMT). Produşii de metabolism sunt normetanefrina şi metanefrina, care prin intermediul monoaminooxidazei (MAO) sunt transformaţi în acid vanil mandelic (VMA). O mică cantitate din CA sunt excretate nemodificate în urină (3–7%). Dar în feocromocitom în urină se găsesc şi metanefrine şi VMA.

Tablou clinic. Manifestările clinice ale feocromocitomului se prezintă cu un larg spectru de elemente subiective şi obiective (tabelul XIII). *Aspectele mai tipice sunt:* 1) *hipertensiune paroxistică* (în aprox. 45% din cazuri); 2) *hipertensiune persistentă,* cu sau fără paroxisme hipertensive (în aprox. 50% din cazuri); 3) *cazuri puţin simptomatice,* cu manifestări predominent metabolice (creşterea metabolismului bazal şi slăbire, hiperglicemie sau diabet manifest), însoţite sau nu de HTA; 4) *episoade hipotensive,* uneori alterând cu episoade hipertensive.

TABELUL XIII

Simptome şi semne în feocromocitom
(după Kaplan N.M.)

Frecvente
- HTA (peste 98%)
  - numai intermitentă (2 la 50%)
  - permanentă (50 la 60%)
  - cu paroxisme (aprox. 50%)
- Hipotensiune ortostatică (50 la 70%)
- Cefalee (80 la 85%)
- Transpiraţii (65–70%)
- Palpitaţii şi tahicardie (60 la 65%)
- Anxietate şi nervozitate (35 la 40%)
- Greaţă şi vărsături (35 la 60%)
- Modificări ale FO (50 la 70%)
- Scădere în greutate (80%)

Rare
- Dureri abdominale
- Dureri toracice
- Polidipsie, poliurie
- Acrocianoză, extremităţi reci
- Paloare
- Dispnee
- Ameţeli
- Convulsii
- Bradicardie
- Febră
- Tumefacţia tiroidei

Paroxismele hipertensive, cu creştere tensională sistolo-diastolică (adesea peste 260/130 mmHg), apar la intervale neregulate, variind de la câteva zile la câteva luni. Durata atacurilor variază de la câteva zeci de minute, la câteva ore, şi simptomatologia lor este aproape similiară. Triada simptomatică – transpiraţii în accese, tahicardie şi cefalee – însoţind un acces hipertensiv, ar avea o specificitate de 93% şi o sensibilitate de 90% pentru feocromocitom. Palpitaţiile, anxietatea şi tremurăturile sunt comune când se produc cantităţi mari de E.

Tensiunea arterială revine rapid la normal după accesul hipertensiv, fiind adesea urmată de transpirații profuze și diureză excesivă.

Crizele hipertensive paroxistice pot apărea nemotivat, dar uneori pot fi provocate de numeroase circumstanțe: palpare abdominală sau lombară, efort fizic, stres, urinare sau defecare, abuz de nicotină sau alcool, hipoglicemie, durere excesivă, hiperventilație, explorări radiologice (urografie), administrarea unor medicamente conținând amine simpatomimetice, glucagon, histamină, nitroglicerină.

Hipertensiunea persistentă la pacienții cu feocromocitom, poate să se asemene cu HTA esențială sau renovasculară; adesea pe un fond de hipertensiune, apar creșteri abrupte, intermitente, simptomatice. Există adesea multiple semne sugestive de feocromocitom la pacienții cu HTA persistentă (tabelul XIV).

TABELUL XIV

Semne sugestive de feocromocitom la pacienții cu HTA persistentă

1. Accese de cefalee, palpitații, nervozitate, dureri toracice și abdominale, tremurături, însoțite de transpirație excesivă.
2. Pacient sub 40 ani, de obicei subponderal.
3. Scăderea toleranței la glucoză și/sau creșterea metabolismului bazal, fără semne de hipertiroidie.
4. Modificări ale FO severe.
5. Creșteri bruște ale TA induse de unele medicamente.
6. Hipotensiune ortostatică sau fluctuații importante ale TA și/sau labilitatea excesivă a pulsului.
7. HTA asociată cu neurofibromatoză, colelitiază, policitemie.

Dacă HTA este severă și persistentă sau accesele hipertensive sunt repetate și realizează nivele presionale mari, feocromocitomul poate fi descoperit datorită instalării complicațiilor, evident într-o fază greu recuperabilă.

Explorarea paraclinică. Are drept *obiective*: 1) *să demonstreze excesul de catecolamine* și/sau metaboliții în urină și de catecolamine în plasmă; 2) *să localizeze tumora secretantă.*

1. **Excesul de catecolamine** poate fi dovedit prin dozări urinare sau plasmatice sau, mai rar, prin teste farmacologice de provocare sau inhibiție.

În urina de 24 ore (acidifiată cu acid clorhidric) se pot doza:

– catecolaminele libere (N<0,1 mg/24 ore; în feocromocitom valori între 0,1–10 mg/24 ore)

– produșii de metabolism al CA; metanefrine și normetanefrina (N<1,2 mg/24 ore; în feocromocitom 1,2–100 mg/24 ore) sau acidul vanil mandelic (N<6,5 mg/24 ore, în feocromocitom 7–600 mg/24 ore)

Unele substanțe pot să influențeze rezultatele, în special medicamentele care interferă biosinteza și metabolismul CA, ca de ex: clonidina, inhibitorii de monoaminooxidază. În plus metodele flurometrice de dozare pot fi afectate de tetraciclină, eritromicină, chinidină, clorpromazină. Substanțele de contrast radiologice interferă cu dozarea metanefrinei, astfel că recoltarea urinei pentru determinări trebuie să se facă după 3 zile de la administrarea substanței de contrast.

Dozarea plasmatică a adrenalinei (N<100 pg/ml) şi noradrenalinei (N<500 pg/ml) poate servi pentru diagnostic, dar explorarea nu pare atât de sensibilă ca dozările urinare care se fac pe urina din 24 ore.

În plus sunt necesare eliminarea condiţiilor care cresc CA plasmatice: poziţia în picioare, regimul desodat, efortul, fumatul, precum şi suprimarea medicamentelor care afectează nivelele CA: de ex: clonidina, diuretice, vasodilatatoare, betablocante.

Testele farmacologice de provocare sau de inhibiţie a secreţiei de CA şi indirect de evaluare a HTA, au o valoare limitată şi numai orientativă în prezent:

– testul cu fentolamină (Regitină) este un test screening bun pentru cercetarea variaţiilor TA în caz de administrare i.v. a acestui drog alfa-litic; după 1–5 mg fentolamină injectată rapid i.v., în feocromocitom TA sistolică scade în 3–4 minute cu cel puţin 35 mmHg, iar TA diastolică cu cel puţin 25 mmHg;

– testul de provocare cu histamină (25–50 mg injectată i.v.) poate fi considerat pozitiv dacă TA creşte cu 70–140 mmHg, iar concentraţia plasmatică a CA creşte de peste 3 ori valoarea iniţială, în interval de 10 minute. Testul poate fi periculos şi în prezent de foloseşte foarte rar;

– administrarea p.o. de 0,3 mg clonidină, cu dozarea plasmatică a CA după 60, 120 şi 180 minute, nu modifică concentraţia plasmatică a CA în caz de feocromocitom, dar o reduce semnificativ în caz de HTA esenţială (clonidina inhibă numai fluxul simpatic central, dar nu şi secreţia medulosuprarenalei).

2. Pentru **localizarea tumorii** sunt folosite de elecţie TC şi metode scintigrafice.

TC identifică tumorile suprarenale cu diametrul >1 cm, precum şi tumorile localizate ectopic la nivel abdominal.

Scintigrafia cu meta-iodo-benzil-guanidil (MIBG) marcat I–131, are cea mai mare specificitate, radiotrasorul fixându-se atât la nivelul tumorilor suprarenale cât şi pe cele cu localizări multiple sau extrasuprarenale.

Ecografia regiunii suprarenale nu identifică decât leziunile cu diametru de minimum 3 cm şi lasă nediagnosticate leziunile multiple sau mai mici. *Arteriografia* este o metodă sensibilă pentru localizarea feocromocitomului, dar valoarea sa este depăşită de TC. În plus injectarea de substanţă de contrast poate provoca eliberarea de CA şi un paroxism hipertensiv.

Feocromocitomul intratoracic, dacă este mare, poate fi pus în evidenţă pe radiografia toracică, ca o formaţie relativ rotundă situată paravertebral posterior.

Diagnosticul diferenţial al feocromocitomului poate fi extrem de dificil, dată fiind extrema variabilitate a simptomelor sale.

În primul rând, prezenţa feocromocitomului trebuie luată în discuţie în orice caz de HTA, persistentă sau paroxistică, la persoane sub 40 ani, cu simptomatologie vegetativă asociată. În plus, feocromocitomul poate fi cauza reală a tulburărilor la pacienţii care au simptome sugerând o marcată hiperreactivitate simpatică sau tulburări sugerând stări anxioase, hipertiroidism, tahicardie paroxistică, sindrom cardiac hiperkinetic, cardiopatie ischemică, encefalopatie hipertensivă, sindrom carcinoid, hipoglicemie spontană, porfirie acută intermitentă. Unele din aceste sindroame se însoţesc de creşterea excreţiei de CA sau de valori limită ale acestora.

Diagnosticul diferențial trebuie să includă, de asemenea, alte tumori de origine neuroectodermală, ca neuroblastomul, ganglioneuroblastomul și ganglioneuromul, întâlnite în special la copii.

Complicații. Întrucât diagnosticul feocromocitomului se face destul de tardiv, fie după repetate paroxisme hipertensive sau în evoluția unei HTA relativ severe, complicațiile sunt destul de frecvente. În timpul puseelor paroxistice hipertensive poate să apară orice complicație hipertensivă (vezi „Urgențele hipertensive") dar în special hemoragii cerebrale și EPA. În evoluție se pot întâlni: tahiaritmii, angină pectorală sau IMA, miocardite focale și difuze (miocardita calecolaminică) cu insuficiență ventriculară stângă consecutivă. Șocul circulator poate să apară prin hemoragie sau necroză în tumora suprarenală sau după un acces hipertensiv sever.

Tratament. Odată diagnosticat și localizat, feocromocitomul trebuie rezecat.

Tratamentul chirurgical pune însă mari probleme de pregătire preoperatorie și de anestezie, în sensul monitorizării permanente a TA și a ritmului cardiac, al prevenției puseelor hipertensive în momentul intubării, inducerii anesteziei, mobilizării mezourilor sau a tumorii. În timpul intervenției chirurgicale și imediat postoperator se dezvoltă relativ frecvent hipotensiune arterială severă și accese hipoglicemice care trebuie corect tratate.

Tratamentul medical este necesar în 3 situații clinice diferite:

– pregătirea preoperatorie a bolnavilor în sensul unui bun control al TA anterior intervenției (TA trebuie să fie sub 165/90 mmHg, evitându-se hipotensiunea ortostatică;

– tratarea crizelor hipertensive;

– tratarea bolnavilor cu contraindicații chirurgicale din cauza complicațiilor hipertensive, precum și a celor cu feocromocitom malign cu metastaze.

Medicamentele antihipertensive eficiente în aceste situații sunt:

– Fentolamina (Regitina) care este alfa-blocant neselectiv; se administrează intravenos rapid în doze de 1 până la 5 mg în criza hipertensivă. Poate fi folosită și în administrare per os în doze medii de 80–100 mg/24 ore, dar cu efecte secundare importante (vezi „Tratamentul HTA");

– Fenoxibenzamina (Dibenzylina) de asemenea alfa blocant neselectiv, este eficientă în doze de 20–100 mg/24 ore per os;

– Prazosin (Minipress), care este alfa$_1$-blocant selectiv, este la fel de eficient ca alfa-blocantele neselective, dar lipsit de efectele secundare ale acestora. Doza zilnică necesară este de 10–25 mg;

– Beta-blocantele pot fi administrate dar cu prudență, datorită riscului de inducere a creșterilor paradoxale ale TA (determină predominența alfa-adrenergică) și de decompensare cardiacă la bolnavii cu miocardite catecolaminergice. Sunt utile în prevenția aritmiilor induse de CA, dar asociate și cu un alfa-blocant.

Antihipertensivul eficient pare a fi labetalolul, care întrunește proprietăți alfa- și betablocante, în doze de 400–600 mg/24 ore. Preparatul injectabil poate fi folosit cu succes în tratamentul crizelor hipertensive, precum și în prevenția puseelor din timpul intervenției chirurgicale. Se administrează i.v. în minibolus de 20 mg repetat la interval de 10 min până la doza maximă de 100–150 mg.

Eficiența cea mai mare în tratamentul cronic al feocromocitomului ca și în pregătirea preoperatorie îl are alfa metil-tirozina (Demser) în doze de 1 până

la 4 g/24 ore. Drogul inhibă tirozin-hidroxilaza şi deci sinteza de CA în proporţie de aproximativ 80%.

În cazurile rare de feocromocitom malign, alături de tratamentul antihipertensiv, se poate utiliza polichimioterapia cuprinzând: ciclofosfamina, vincristina şi dacarbazina, în cure, la interval de 3–4 săptămâni.

2. HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Reprezintă o cauză rară de HTA secundară, apreciată la aprox. 2% din pacienţii cu hipertensiune; are o incidenţă mai mare la femei între decadele a 4-a şi a 6-a de vârstă.

Hiperaldosteronismul primar poate fi expresia unui adenom adrenocortical, unei hiperplazii suprarenaliene bilaterale (15–35%) şi foarte rar unui carcinom adrenal.

Adenomul adrenocortical secretor de aldosteron (sindromul Conn) este o tumoră de obicei mică (sub 2 cm diametru), situată intraglandular. *Hiperplazia suprarenaliană bilaterală* – denumită şi hiperaldosteronism primar idiopatic poate fi difuză sau nodulară şi cuprinde selectiv celulele glomerulare. Hiperplazia adrenală nu precede în general dezvoltarea unui adenom. Mecanismul presupus al hiperplaziei l-ar constitui o hiperactivitate de neuroni serotoninergici cu hipersecreţie de pro-opio-melano-corticotropină, care stimulează secreţia de aldosteron în condiţiile unui nivel normal al ACTH. Există forme de tranziţie între hiperaldosteronismul primar idiopatic şi HTA esenţială cu ARP scăzută.

Fiziopatologia hiperaldosteronismului primar este dominată de secreţia crescută de aldosteron care duce la retenţie de sodiu şi hipertensiune, şi pierdere excesivă de potasiu şi ioni de hidrogen (fig. 15).

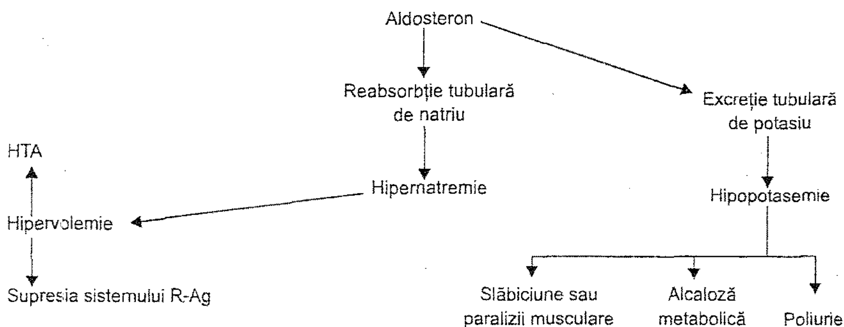


Fig. 15. – Reprezentarea schematică a mecanismelor patogenice declanşate de hiperaldosteronism.

Retenţia de sodiu măreşte volumul de lichid extracelular, sodemia şi în final sodiul din celulele musculare netede vasculare şi implicit reactivitatea vasculară. Hipertensiunea rezultă astfel din expansiunea de volum, dar posibil şi prin alte mecanisme adiţionale.

Hipokaliemia produce slăbiciune sau paralizii musculare, tendinţă la aritmii cardiace, rezistenţă la vasopresină (prin nefropatia hipokaliemică) şi anomalii

ale funcției baroreceptorilor. Expansiunea volemică și de lichid extracelular este înregistrată de receptorii de tensiune din aparatul juxtaglomerular și cei din *macula densa* (pentru fluxul de sodiu) ceea ce conduce la supresia eliberării de renină. Astfel creșterea producției de aldosteron cu supresia sistemului reninic definește sindromul de hiperaldosteronism primar.

Sub aspect clinic, în sindromul Conn, HTA este ușoară sau moderată, dar poate fi și severă, cu complicații cerebrale, renale și coronariene. Relativ frecvent simptomatologia bolnavilor nu este determinată, însă de HTA, ci de hipokaliemia severă, cu manifestări aproape caracteristice: oboseală, slăbiciune musculară până la paralizii musculare, poliurie, alcaloză, uneori atonie, parestezii, aritmii cardiace. Deși există expansiune volemică și creșterea sodiului total, edemele sunt rar prezente.

Pacienții sunt foarte sensibili la diureticele care pierd potasiu.

Diagnosticul de hiperaldosteronism primar suspicionat clinic când HTA asociază manifestări de hipopotasemie poate fi confirmat prin investigații paraclinice, adesea de complexitate crescândă:

a) *Ionograma sanguină și urinară* evidențiază în mod caracteristic:

– hipokaliemie (<3,2 mEq/l) aproape constantă, deși există și forme cu normokaliemie;

– hiperkaliurie (>30 mEq/24 ore) în absența tratamentului diuretic și în regim normosodat și fără suplimentare de potasiu;

– de obicei natremia și natriureza rămân normale, dar se pot modifica în sens invers față de K (hipernatremie și hiponatriurie) cu inversarea raportului urinar Na/K.

b) *Cercetarea echilibrului acidobazic* identifică frecvent alcaloza metabolică și scăderea caracteristică a fracțiunii ionizate a Ca.

c) *Determinarea concentrației* plasmatice și urinare a *aldosteronului* arată valori constant crescute.

d) *Determinarea ARP* arată însă valori constant scăzute.

Diagnosticul de sindrom Conn poate fi susținut prin coexistența unei concentrații plasmatice crescute de aldosteron (>34 pg/ml) și a ARP scăzută (<2 mg/ml/oră), atât în condițiile bazale cât și în ortostatism, asociate cu hipokaliemie (K<3,5 mEq/l). O specificitate mai mare are însă raportul dintre aldosteron (pg/ml) și ARP (mg/ml/oră). O valoare mai mare de 400 a acestui raport certifică diagnosticul de hiperaldosteronism primar, în timp ce o valoare sub 250 poate fi întâlnită și în HTA esențială.

Localizarea și tipul formației tumorale (în caz de adenom) se poate face prin flebografie suprarenală cu dozare hormonală, dar mai specific prin TC sau RMN.

Diagnosticul diferențial al hiperaldosteronismului primar are mai multe obiective:

1. Diferențierea HTA în sindromul Conn, de alte forme de HTA cu hipokaliemie. Un algoritm simplu (fig. 16) poate ajuta diagnosticul.

2. Diferențierea hiperaldosteronismului primar de hipersecreția de alți hormoni mineralocorticoizi (de ex. dezoxicorticosteron), de tubulopatia cu pierdere de potasiu etc., care dau tablou clinic asemănător dar cu concentrație plasmatică scăzută sau normală de aldosteron.

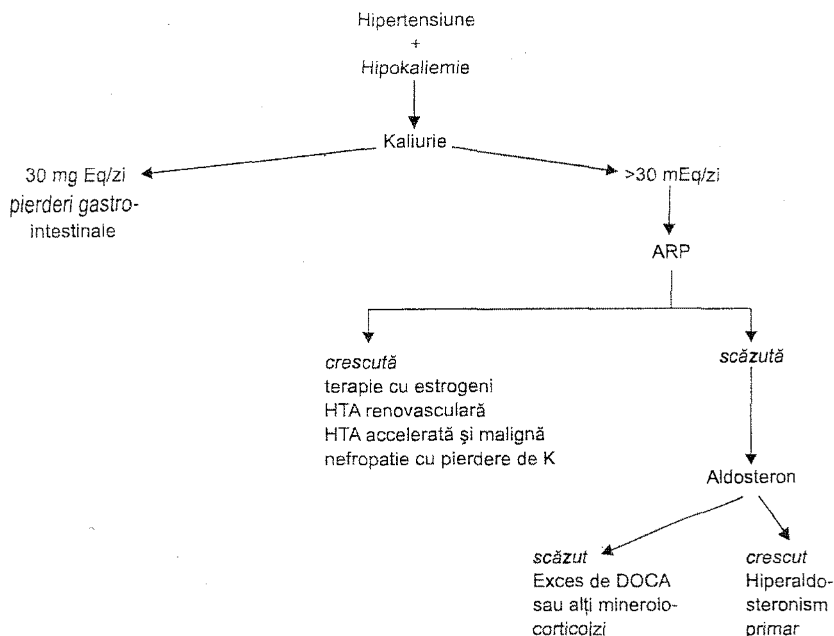


Fig. 16. – Algoritm cu diagnosticul diferenţial al HTA cu hipokaliemie.

3. Diferenţierea adenomului, care are tratament chirurgical, de hiperplazia bilaterală suprarenaliană – în care nu se poate face decât tratament medical. Testele propuse pentru diferenţiere, în afară de TC şi RMN nu au o specificitate deosebită. În acest scop se folosesc:

– testul postural, cu măsurarea nivelului aldosteronului la ora 8 dimineaţa şi după amiază; concentraţia de aldosteron creşte în hiperplazie şi scade după amiază în adenom, proporţional cu scăderea nivelului de ACTH şi cortizol;

– determinarea concentraţiei de 18 – hidrocorticosteron care este crescută (>100 mg/ml) în caz de adenom şi cvasinormală în hiperplazie.

Tratamentul adenomului solitar suprarenalian este *ablaţia chirurgicală;* aceasta se poate executa, de excepţie, în hiperplazia adrenală primară (ablaţie unilaterală), cu indici biochimici asemănători cu ai adenomului. După chirurgie, valorile TA revin la normal sau HTA se reduce, la aprox. 75% din bolnavi.

Pentru hiperplazia adrenală bilaterală, ca şi pentru adenomul cu contraindicaţii chirurgicale, *tratamentul este medical.* Se folosesc spironolactonă sau diuretice care economisesc potasiul şi eventual droguri antihipertensive.

Spironolactona, antagonist competitiv al aldosteronului la nivel de receptori, se administrează iniţial în doze mari (200–400 mg/zi), dozaj care poate fi redus la 100–150 mg/zi, după normalizarea TA şi kaliemiei. Adăugarea la spironolactonă de amilorid sau triamteren (inhibă reabsorbţia tubulară distală de sodiu) poate face tratamentul medical mai eficient.

Diureticele folosite corectează în majoritatea cazurilor hipokaliemia dar nu HTA, fiind necesară o medicație antihipertensivă adițională. Blocanții de calciu au o eficiență antihipertensivă medie.

Substanțele antiserotoninergice, antagoniștii dopaminergici sau ai opioidelor, factorul natriuretic atrial sunt tratamente posibile ale hiperaldosteronismului primar în viitor.

3. SINDROMUL CUSHING

Sindromul Cushing se caracterizează printr-o hipersecreție de corticosteroizi care poate să apară în multiple condiții: 1. adenom, hiperplazie sau carcinom suprarenalian; 2. hipersecreție de ACTH prin disfuncție hipotalamică sau hipofizară; 3. secreție ectopică de ACTH în carcinom bronșic, carcinoid, feocromocitom, cancer de pancreas etc; 4. tumori extrasuprarenaliene sau hipofizare care secretă în exces ACTH sau CRF (*corticotropin releasing factor*) cu hipercorticism secundar.

HTA este prezentă la majoritatea bolnavilor (80–90%) cu sindrom Cushing și are o evoluție severă complicându-se frecvent cu insuficiență cardiacă (în peste 40% din cazuri).

Mecanismele patogenice implicate în apariția HTA sunt multiple, cele mai importante fiind:

– *retenția hidrosalină* determinată de cortizolul aflat în exces ca și de mineralocorticoizi (dezoxicortisteron sau aldosteron) secretați de asemenea în cantități mai mari. Retenția hidrosalină crește volemia și DC;

– *hiperactivitatea sistemului R-Ag,* cortizolul stimulând sinteza hepatică de angiotensinogen;

– *creșterea activității sistemului nervos simpatic* și a reactivității vasculare la sistemele presoare, facilitate și de diminuarea sintezei de PG în peretele arteriolar.

Diagnostic. Suspiciunea de sindrom Cushing trebuie totdeauna formulată când o HTA, uneori numai moderată – predominent sistolică, alteori cu evoluție severă, se asociază cu obezitate de tip central, vergeturi cutanate, hirsutism, astenie musculară, osteoporoză, scăderea toleranței la glucoză, acnee.

Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare mai multe teste:

– determinarea concentrației serice de cortisol (N: 6–25 mcg% cu un vârf matinal) și a concentrației urinare, în urina de 24 ore, sau în eșantionul de dimineață (N:<100 mcg cortizol/24 ore);

– testul de supresie la dexametazonă: administrarea de 1 mg de dexametazonă în seara precedentă este urmată în mod normal de reducerea cortizolemiei recoltată la ora 8 dimineața, sub 5 mcg%. Valori crescute ale cortizolemiei ridică suspiciunea de sindrom Cushing și selectează bolnavii pentru un test de supresie cu doze mari de dexametazon. Testul de supresie la dexametazonă poate să confirme diagnosticul dar și să diferențieze hiperplazia suprarenaliană (când secreția de cortizol liber este inhibată), de adenomul sau carcinomul de CSR, ca și de secreția ectopică de ACTH (când această inhibiție nu apare);

– tomografia computerizată și RMN efectuate la nivel hipofizar, suprarenal sau în alte regiuni suspectate cu tumori secretante de ACTH ectopic;

– răspunsul la CRF poate ajuta la identificarea cauzei hipofizare a sindromului (creşterea cortizolului după administrarea de CRF în Cushing de cauză hipofizară).

Tratamentul HTA şi implicit al sindromului Cushing este *rezecţia chirurgicală a tumorii* solitare suprarenaliene sau rezecţia adenomului hipofizar prin microchirurgie transfenoidală selectivă.

Se recurge la *tratament medical* antihipertensiv în condiţiile contraindicaţiilor intervenţiei chirurgicale. La medicaţia antihipertensivă se adaugă medicaţie specifică de inhibare a sintezei de hormoni steroizi suprarenalieni de tipul aminoglutetimidei, metyrapone, mitotan, ketoconazol, a căror eficienţă este însă îndoielnică.

4. ALTE CAUZE ENDOCRINE DE HTA

a) **Hipertiroidia** realizează un sindrom hiperkinetic, prin hipersimpaticotonie secundară hipersecreţiei de tiroxină. Stimularea simpatică excesivă determină tahicardie, creşterea inotropismului şi creşterea DC. HTA astfel realizată, prin creşterea de DC dar cu scăderea rezistenţei vasculare periferice, este uşoară sau moderată şi de tip sistolic.

Evoluţia HTA este fără complicaţii, cu excepţia manifestărilor cardiace, în special aritmice, care se datoresc hipertiroidiei şi nu HTA. Aceasta răspunde bine la tratamentul cu betablocante şi antitiroidiene, precum şi la tiroidectomie.

b) **Hiperparatiroidia** se acompaniază frecvent de HTA (20–60% din cazuri), iar printre pacienţii hipertensivi prevalenţa hiperparatiroidismului ar fi destul de mare (aprox. 1%).

Mecanismele patogenice implicate în producerea HTA sunt legate de prezenţa hipercalcemiei, deoarece şi alte stări hipercalcemice se însoţesc de HTA. Hipercalcemia produce, foarte probabil HTA, prin creşterea contractilităţii miocardului şi a muşchiului neted vascular (cu vasoconstricţie arteriolară consecutivă) şi prin activarea sistemului nervos simpatic. ARP este crescută şi se normalizează după intervenţia chirurgicală pentru adenom paratiroidian, dar HTA nu pare dependentă de renină. Nefrolitiaza şi nefrocalcinoza apărute datorită hipercalcemiei pot interveni uneori în producerea HTA.

Relativ caracteristic este faptul că HTA nu răspunde decât rar la corecţia chirurgicală a hiperparatiroidismului.

III. HTA DE CAUZĂ CARDIOVASCULARĂ

Coarctaţia de aortă. Este o cauză rară de HTA cu incidenţă mai mare la sexul masculin şi tipic la vârste tinere. Coarctaţia de aortă reprezintă o anomalie congenitală care constă în îngustarea de grade variabile a lumenului aortei şi cu localizări diferite, cel mai adesea imediat sub originea arterei subclaviculare stângi sau distal de originea ligamentului arterial. Uneori se asociază cu alte anomalii congenitale cardiace, mai frecvent cu bicuspidia aortică (vezi şi capit. „Cardiopatii congenitale").

Coarctaţia de aortă se manifestă în mod caracteristic prin HTA în teritoriul din amonte de stenoză şi normo- sau hipotensiune în aval de stenoză (la nivelul membrelor inferioare).

Mecanismul patogenic al HTA este dublu: 1) un factor mecanic, obstructiv, care crește postsarcina și are rol preponderent în special în primele etape de evoluție; 2) hipersecreția de renină determinată de hipoperfuzia renală în aval de coarctație. Hiperreactivitatea simpatică poate constitui un mecanism suplimentar.

Diagnosticul coarctației de aortă se face în principal prin examenul clinic, care evidențiază pe lângă semnele aproape caracteristice (suflu sistolic, circulație colaterală etc.) existența unei HTA la membrele superioare și valori ale TA semnificativ mai mici sau nemăsurabile la membrele inferioare.

Examenele paraclinice neinvazive (ecografia transtoracică sau mai bine ecografia transesofagiană, eco-Doppler) precizează sediul și severitatea leziunii, precum și răsunetul HTA asupra inimii. Diagnosticul de certitudine este asigurat de aortografie.

Evoluția HTA din coarctația de aortă poate fi severă, dacă leziunea este strânsă. Pe lângă constituirea din copilărie sau adolescență a unei HVS, HTA se poate complica cu endocardită bacteriană, ruptură de aortă (incidență mai mare în timpul sarcinii), anevrism disecant de aortă (în special în zona poststenotică) și hemoragie cerebrală (când coarctația se asociază cu anevrisme cerebrale).

Tratamentul de elecție al HTA prin coarctație de aortă, în absența semnelor de insuficiență cardiacă, este chirurgical. Corecția chirurgicală trebuie să se facă în copilărie sau cât mai precoce după momentul descoperirii bolii.

Unele afecțiuni cardiovasculare ca de exemplu insuficiența aortică, fistula arteriovenoasă realizează un sindrom hiperkinetic cu creșterea DC și HTA de tip sistolic.

În *insuficiența aortică* (vezi „Valvulopatiile aortice") HTA evoluează cu reducerea TA diastolice datorită regurgitării unui volum de sânge din aortă în VS în timpul diastolei. HTA sistolică apare în special când leziunea de insuficientă aortică este importantă; ea dispare după tratamentul chirurgical al valvulopatiei și răspunde parțial la tratament cu betablocante sau cu vasodilatatoare de tipul IEC.

HTA sistolică din *blocurile atrioventriculare* de grad înalt poate fi controlată prin implantarea unui stimulator endocavitar permanent.

IV. HTA DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

HTA de origine medicamentoasă este o formă rară de HTA secundară.

1) Folosirea pe termen lung de *contraceptive orale* și în special cele care conțin estrogeni în cantitate mare determină cel mai frecvent HTA.

Incidența HTA este de aproximativ 5% în primii 5 ani de folosire curentă a contraceptivelor ce conțin estrogeni, dar aceasta crește dacă femeile cumulează și alți factori de risc pentru HTA (vârsta peste 35 ani, ereditate hipertensivă, obezitate, tabagism, consum de alcool etc.). Incidența HTA scade dacă se folosesc contraceptive cu conținut mic de estrogeni sau preparate de progesteron.

Mecanismul prin care estrogenii în exces generează HTA este hipervolemia produsă de activarea sistemului R–Ag (fig. 17).

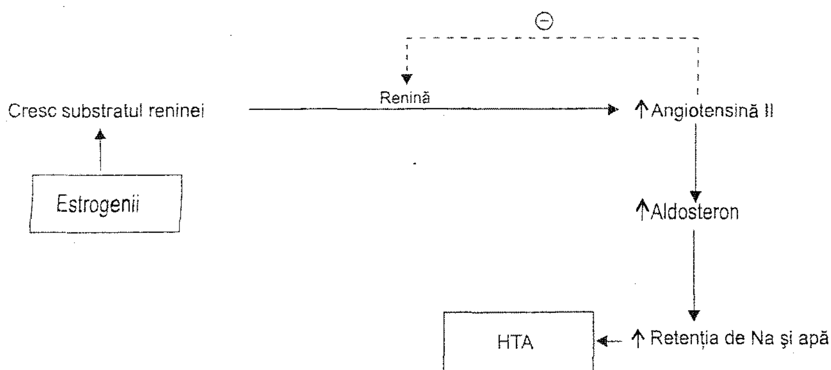


Fig. 17. – Reprezentarea schematică a modificărilor sistemului R–Ag induse de estrogeni.

Estrogenii stimulează producția hepatică de angiotensinogen oferind reninei o cantitate mai mare de substrat. Rezultă astfel o cantitate mai mare de Ag II și implicit de aldosteron cu retenție secundară de sare și apă. Ag II aflată în exces inhibă ulterior secreția de renină (ceea ce explică reducerea ARP).

HTA indusă de estrogeni este în general ușoară sau moderată, dar poate fi și severă. Evoluează frecvent cu complicații cardiovasculare, în special când se asociază cu alți factori de risc pentru ateroscleroză.

În aproximativ 50% din cazuri întreruperea consumului de contraceptive orale determină normalizarea TA în aproximativ 6 luni, dar în cealaltă jumătate din cazuri HTA evoluează. Tratamentul cel mai eficient este reprezentat de o combinație de spironolactonă cu un diuretic tiazidic sau de ansă, la care, la nevoie se pot asocia și alte antihipertensive, exceptând pe cele care reduc ARP.

Pentru prevenția HTA la femeile care folosesc contraceptive orale, se recomandă preparate care să conțină doze cât mai mici de estrogeni (20–30 micrograme), evitarea fumatului și alcoolului și eventual testarea anterioară (timp de 3–6 luni) a tolerabilității la contraceptive.

2) *Ciclosporina* folosită în prevenția rejetului de transplant poate fi cauză de HTA la 50–70% din bolnavii cu transplant de organe. Mecanismul hipertensiv al ciclosporinei este dublu: stimulare simpatică cu vasoconstricție secundară; acțiune nefrotoxică cu apariția unei nefropatii interstițiale. Tratamentul acestei forme de HTA se face cu diuretice, labetalol, clonidină, eventual blocanți de Ca.

3) *Eritropoietina* umană recombinată folosită în tratamentul anemiei severe din insuficiența renală cronică avansată poate crește TA la aproximativ 1/3 din bolnavii ce o folosesc, printr-un mecanism încă neidentificat. Tratamentul antihipertensiv convențional nu reduce TA, singura măsură eficientă fiind reducerea dozelor de eritropoietină sau chiar întreruperea tratamentului.

4) *Cocaina* conținută în amfetamină poate agrava HTA preexistentă sau induce o criză hipertensivă prin creșterea eliberării de norepinefrină și reducerea recaptării sale neuroumorală. Tratamentul de elecție este un alfa blocant selectiv sau neselectiv.

FORME SPECIALE DE HTA

1. HTA LA COPII ŞI ADOLESCENŢI

HTA apărută în timpul copilăriei şi adolescenţei a fost considerată multă vreme o boală extrem de rară şi aproape în exclusivitate secundară, concepţie generată în principal de criteriile incorecte de diagnostic ale HTA la această vârstă. În ultimii 10–15 ani, pe măsura îmbunătăţirii tehnicilor de diagnostic şi a extinderii studiilor privind HTA juvenilă, criteriile de diagnostic au fost reconsiderate şi ca urmare a crescut frecvenţa bolii până la vârsta de 16 ani comparativ cu perioada anterioară.

Principala dificultate în aprecierea valorilor tensionale, îndeosebi la copiii mici, constă în tehnica de măsurare a TA. Pentru o determinare cât mai corectă a TA la copil sunt necesare câteva condiţii suplimentare faţă de adult: asigurarea unei atmosfere cât mai relaxate, deoarece „efectul de bluză albă" la copil este mult mai exprimat crescând TA sistolică cu 30 până la 50 mmHg şi conducând la rezultate fals pozitive; determinarea TA în poziţie culcată, cel mult şezândă; lăţimea manşetei tensiometrului să fie 2/3 din lungimea braţului copilului; aprecierea TA să se facă prin metoda auscultatorie sau cel mai bine prin metoda Doppler (tehnica ultrasonică).

Interpretarea valorilor TA la copil este dificilă datorită lipsei unor studii epidemiologice longitudinale concordante. Determinările TA cu respectarea normelor amintite, pe loturi mari de copii şi pe perioade prelungite, au arătat că TA variază cu vârsta, sexul (TA sistolică fiind crescută la băieţii după vârsta de 14 ani) şi cu indicii de creştere.

Majoritatea autorilor consideră că HTA este definită prin valori constant crescute cu cel puţin 10 mmHg peste 95% din valorile normale ale TA corespunzătoare vârstei (tabelul XV).

TABELUL XV

Valorile normale ale TA sistolice şi diastolice la copil şi adolescent
(reprodus după Aullen şi colab.)

Vârsta (ani)	*TA sistolică (mmHg)*		*TA diastolică (mmHg)*	
	M	*F*	*M*	*F*
6	100.5		60,6	
7	103.6		62,3	
8	106,5		64,7	
9	109,0		64,7	
10	109.2		66,1	
11	110,3		66,4	
12	112,9		69,4	
13	118.1			
14	122,6	119,2	70,4	
15	125,1	120,6	71,4	
16	127,0	121,0	73,4	
17	131,7	122,5	77,5	73,5
18	132,3	123,4	79,2	73,9

Boala este practic absentă sub vârsta de 6 ani şi foarte rară sub vârsta de 9 ani. Incidenţa HTA creşte peste această vârstă fiind estimată în diferite statistici între 1 şi 12%, ea depinzând şi de factorii epidemiologici implicaţi (tabelul XVI). Astfel, copiii care sunt predispuşi la a dezvolta HTA sunt de obicei obezi, au istoric de HTA în familie şi sunt mai maturi decât vârsta lor, ceea ce sugerează o hipersecreţie de androgeni.

TABELUL XVI

Factorii epidemiologici determinanţi ai nivelului TA la copii şi adolescenţi
(după Libermann, 1980)

Factori genetici
- Istoric familial de HTA
- Transportul sodiului la nivel eritrocitar
- Nivelul kalikreinei urinare
- Fenotipul haptoglobinei 1–1

Factori de mediu
- Statusul socio-economic
- Mediul rural sau urban
- Migrarea către centrele industrializate
- Prematuritatea vârstei gestaţionale

Factori micşti (genetici şi de mediu)
- Greutate
- Înălţime
- Masă musculară
- Excreţie sodiu/potasiu
- Stres
- Grosimea stratului adipos

Astfel, HTA sistolică şi/sau diastolică are incidenţă de 3–4 ori mai mare la copiii obezi faţă de cei cu greutatea normală şi de 6–8 ori mai mare decât la copiii slabi.

HTA esenţială este rară în copilărie, în apariţia ei un rol important având factorii genetici şi de mediu. Defectul genetic transmis afectează sistemul de transport ionic transmembranar în sensul scăderii sistemului de cotransport Na^{+}–Li^{+}, ceea ce favorizează acumularea intracelulară de Na în fibra musculară netedă, urmată de creşterea tonusului şi reactivităţii vasculare (vezi „Patologia HTAE"). Acest fapt explică *profilul hemodinamic* al HTAE la copil *caracterizat prin creşterea RVP* şi *nu un profil „hiperdinamic"* cu DC şi frecvenţă ventriculară crescute. Totuşi, copiii normotensivi descendenţi din părinţi hipertensivi au un răspuns cardiovascular amplificat la orice fel de stres.

HTA secundară are o frecvenţă mult mai mare la copil faţă de cea esenţială (minimum 50% din cazuri, iar după unii autori chiar 90–99%). Afecţiunile care se pot însoţi de HTA la copil sunt multiple (tabelul XVII), cele mai frecvente fiind evident bolile renale, cardiovasculare şi endocrine.

TABELUL XVII

Cauze de HTA la copii şi adolescenţi

Boli renale
Coarctaţie de aortă
Stenoză de artere renale
Hipercalcemie
Neurofibromatoză
Tumori neurogene (neuroblastom)
Feocromocitom
Exces de mineralocorticoizi (hiperaldosteronism primar, deficit de 11 beta-hidroxilază sau 17 alfa-hidroxilază etc.)
Hipertiroidism
HT arterială tranzitorie, după chirurgie urologică
HTA esenţială (rară)

Descoperirea HTA la un copil ridică serioase probleme, în primul rând de diagnostic şi apoi de tratament, deoarece o HTA netratată poate genera complicaţii severe la vârstă tânără. Pentru depistarea cât mai precoce a HTA sunt necesare câteva măsuri de cardiologie preventivă pediatrică: determinarea TA sistematic la copii în perioada şcolarizării; urmărirea în mod special a copiilor cu TA>95% din valorile normale; investigarea în servicii specializate a copiilor cu TA mai mare cu 10 mmHg faţă de 95% din valorile normale; prevenirea obezităţii sau scăderea greutăţii şi a aportului de sare la copilul obez, în special dacă există o ereditate hipertensivă. Toate aceste măsuri pot reduce frecvenţa unei boli aflată în plină ascensiune la adultul tânăr.

Tratamentul HTA la copii şi adolescenţi ridică de asemenea probleme privind momentul începerii lui, tipul de medicamente, dozele folosite (vezi „Tratamentul formelor speciale de HTA").

2. HTA LA VÂRSTNICI

În grupul persoanelor „vârstnice" (peste vârsta de 60–65 ani) se pot întâlni 3 tipuri de HTA:

– HTA sistolo-diastolică diagnosticată de mai mulţi ani şi cu evoluţie progresivă;

– HTA sistolică pură care debutează după 60 ani;

– HAT secundară cu debut la vârsta a III-a.

1. **Hipertensiunea sistolo-diastolică** poate fi esenţială sau secundară şi are istoria naturală cunoscută, cu afectarea variabilă a organelor ţintă. Evoluţia sa poate fi însă agravată de modificările arteriale arteriosclerotice întâlnite la vârstnici.

2. **HTA sistolică pură cu debut tardiv** (peste 60 ani) este cunoscută sub numele de HTA a vârstnicului sau geriatrică sau HTA ateroarteriosclerotică (după Genest). Ea se defineşte ca o TAS egală sau mai mare decât 160 mmHg şi o TAD mai mică decât 90 mmHg. Sunt astfel respectate aceleaşi criterii diagnostice ca la adultul tânăr fără să se accepte termenul de „HTA fiziologică" la vârstnici.

Frecvența HTA după vârsta de 65 ani este evaluată la peste 30% comparativ cu 9% la adulți.

Factorii patogenici specifici ai HTA geriatrice sunt multiple; mai importanți sunt:

– scăderea elasticității vaselor mari cu reducerea consecutivă a complianței lor, modificări induse de alterarea morfologică progresivă a intimei și a mediei determinate de procesul de „îmbătrânire" a vaselor și de ateroscleroză. Consecința directă a reducerii complianței vasculare este creșterea rapidă și uneori importantă a presiunii de ejecție a sângelui în arterele mari ca și creșterea undei pulsatile care contribuie la apariția HTA sistolice;

– reducerea sesibilității baroreceptorilor carotidieni și aortici, urmare a modificărilor morfologice arteriale de la nivelul lor; aceștia nu mai reacționează prompt la modificările bruște de tensiune și determină frecvent hipotensiune ortostatică;

– creșterea rezistenței vasculare periferice secundară leziunilor structurale ale vaselor de rezistență care suferă, în raport cu îmbătrânirea, un proces de degenerescență hialină neuniformă a tunicii medii cu scăderea consecutivă a ariei de secțiune a lumenului;

– hipervolemia, uneori importantă, favorizată de aportul normal sau crescut de sare în condițiile unei capacități reduse de excreție a sodiului la vârstnici indusă de reducerea cu aproximativ 20% a masei corticale renale și a capacității funcționale renale;

– creșterea uneori importantă (cu până la 75% mai mult decât la adult) a concentrației plasmatice a CA pe toată durata zilei și în special nocturn, corelându-se semnificativ cu gradul insomniei. Creșterea concentrației plasmatice de NE se asociază cu tendința la scădere a densității și activității beta-receptorilor precum și cu creșterea activității alfa-receptorilor; poate să apară astfel o vasoconstricție arteriolară excesivă.

HTA geriatrică evoluează de obicei cu hiporeninemie, cu DC normal sau scăzut și bradicardie ușoară. Hiporeninemia se datorează în principal modificărilor vasculare renale. Astfel degenerescența hialină senilă a arteriolei aferente determină reducerea distensibilității sale și în porțiunea ce intră în constituția aparatului juxtaglomerular; acesta nu mai poate sesiza corect modificarea de presiune sau de încărcare cu sodiu; la vârstnici secreția de renină nu se mai adaptează corect la stimulii obișnuiți.

Din punct de vedere *hemodinamic* HTA sistolică a vârstnicului se caracterizează prin: creșterea rezistenței vasculare periferice, o reducere variabilă a DC și a fracției de ejecție a VS și o frecvență cardiacă normală sau ușor scăzută. TA sistolică crește progresiv și disporporționat față de TA diastolică care rămâne în limite normale. Acest aparent paradox între creșterea RVP și scăderea TA diastolice se explică prin creșterea travaliului cardiac (definit prin produsul dintre volumul sistolic, frecvența ventriculară și presiunea arterială sistolică), care tinde să păstreze TA diastolică în limite normale.

3. **HTA secundară** este mult mai rară la vârsta a III-a. Cauza cea mai frecventă a HTA secundare la vârstnici este stenoza ateromatoasă a arterei renale, suspicionată în cazul apariției relativ bruște a unei HTA severe sau agravării unei HTA existente sau constituirii unei HTA cu evoluție accelerată. Dacă stenoza critică a unei artere renale se asociază și cu tromboza controlaterală a arterei renale, HTA evoluează cu insuficiență renală cronică progresivă.

Din punct de vedere clinic HTA a vârstnicului are câteva *caracteristici generale:* o mare labilitate a valorilor tensionale în decursul aceleiaşi zile, efortul şi stresul crescându-le mult comparativ cu normotensivii de aceeaşi vârstă; frecvenţa mare a hipotensiunii ortostatice, în special post-prandial, datorită în principal reducerii sensibilităţii baroreceptorilor.

HTA geriatrică evoluează adesea asimptomatic. Frecvent însă evoluţia HTA este paralelă sau interdependentă cu alte determinări de ateroscleroză în alte teritorii vasculare (cardiace, renale), ceea ce amplifică simptomatologia bolnavului. Deşi se apreciază că HTA sistolică nu determină o afectare importantă a organelor ţintă, totuşi HTA a vârstnicului reprezintă un factor predictiv important pentru complicaţii cardiovasculare sau cerebrale.

Studii mari epidemiologice au demonstrat că HTA creşte riscul de accident vascular cerebral aterotrombotic de 4 ori, iar pe cel de infarct miocardic acut de 3 ori faţă de populaţia normotensivă de aceeaşi vârstă. Acest risc se corelează bine cu nivelul TA sistolice. S-au infirmat astfel unele concepţii preexistente, cum ar fi fenomenul aşa-zis „normal" al creşterii TA cu vârsta, toleranţa mai bună a bătrânilor la creşterile tensionale sau riscul mai redus al HTA sistolice faţă de cea diastolică la bătrâni.

3. HTA ŞI SARCINA

HTA apărută în timpul sarcinii reprezintă o problemă importantă de patologie, deoarece prin complicaţiile pe care le generează poate pune în pericol atât viaţa mamei cât şi a fătului, boala hipertensivă fiind răspunzătoare pentru 1/5 din mortalitatea maternă şi 1/4 din cea a fătului. Complicaţiile materne determinate sau precipitate de HTA, deşi rare, sunt extrem de severe: eclampsia, hematomul retroplacentar sau insuficienţa renală acută; complicaţiile pot determina moartea intrauterină a fătului.

Criteriile de diagnostic ale HTA în timpul sarcinii sunt diferite în raport cu vârsta sarcinii şi mai mici decât în afara gravidităţii. Studiile epidemiologice au demonstrat că TA, îndeosebi cea diastolică, scade de la începutul până la mijlocul perioadei gestaţionale cu cel puţin 10 mm faţă de valorile antepartum, apoi creşte gradat ajungând în ultimul trimestru la valori apropiate de cele anterioare sarcinii. Ca urmare, HTA la gravide se defineşte prin valori ale TA mai mari de 135–140/75 mmHg în trimestrul al doilea de sarcină sau peste 135–140/85 mmHg în ultimul trimestru.

Sub aspect hemodinamic reducerea TA în timpul sarcinii se realizează prin scăderea RVP, rezultat al creşterii concentraţiei de estrogeni şi de prostaglandine circulante, precum şi al apariţiei unei căi circulatorii de joasă presiune care este circulaţia uteroplacentară. Reducerea RVP se produce chiar în condiţiile unei creşteri marcate a activităţii sistemului R–Ag, dar cu scăderea răspunsului presor vascular la Ag II. Cauza hiporeactivităţii vasculare în sarcină este neelucidată, modificarea profilului hormonal cu efect direct pe muşchiul neted vascular având probabil un rol important.

O altă particularitate hemodinamică a homeostaziei presiunii arteriale în timpul sarcinii o reprezintă scăderea moderată a valorilor tensionale în condiţiile creşterii volumului lichidian total şi a DC cu 40–60% în primul trimestru faţă de nivelul antepartum. Scăderea TA sistolice se explică prin redistribuţia

volumului plasmatic, secundară drenării unei părţi spre placentă, precum şi deplasării unui volum mare din lichidul total spre sectorul extracelular.

În timpul sarcinii, pot să apară patru tipuri de HTA: HTA tranzitorie, HTA cronică, preeclampsia şi eclampsia la o gravidă anterior normotensivă şi preeclampsia care complică o HTA preexistentă.

Indiferent de etiologia sa, incidenţa HTA în timpul sarcinii este de aproximativ 6% şi aproape 25% dintre gravidele hipertensive au HTA preexistentă sarcinii.

HTA tranzitorie apare către sfârşitul sarcinii sau în perioada puerperală. Este o HTA uşoară, caracterizată prin hipervolemie; ea dispare în primele săptămâni postpartum, dar poate predispune gravida la o HTA stabilă în timpul sarcinilor ulterioare.

HTA cronică poate avea grade variabile de severitate. *HTA uşoară,* preexistentă sarcinii este de cele mai multe ori esenţială şi în general nu evoluează cu complicaţii în timpul gravidităţii. *HTA moderată sau severă,* frecvent secundară, se poate complica cu preeclampsie sau eclampsie cu risc materno-fetal mare. Prezenţa sa contraindică sarcina.

HTA cronică este prezentă încă din primul trimestru de sarcină fiind mai frecventă la multipare peste vârsta de 30 ani. Acest tip de HTA recunoaşte mecanismele patogenice comune HTA esenţiale sau secundare din afara sarcinii. Hipervolemia şi hiperreactivitatea sistemului R–Ag comune în sarcină constituie factori de agravare ai HTA cronice şi predispun la apariţia complicaţiilor, în special cardiace şi/sau renale.

Preeclampsia este un sindrom specific sarcinii care se caracterizează prin: HTA cu valori constant crescute; edeme periferice; proteinurie; eventual tulburări de vedere sau tulburări neurologice.

Dacă la aceste semne se adaugă edemul papilar şi convulsiile generalizate sindromul se numeşte **eclampsie**.

Preeclampsia şi eclampsia pot să complice o HTA preexistentă sau să apară la gravida anterior normotensivă. Sunt mai frecvente la primipare sau în sarcinile gemelare, după a 20-a săptămână de gestaţie, expunând mama la complicaţii grave ce cresc mult şi riscul fetal (hipotrofie sau chiar moarte intrauterină).

Diferenţa între manifestările clinice şi paraclinice ale preeclampsiei la gravida anterior normotensivă faţă de HTA cronică sunt redate în tabelul XVIII.

TABELUL XVIII

Diferenţele între preeclampsie şi HTA cronică

	Preeclampsie	*HTA cronică*
Vârstă	Tânără (<20 ani)	Adultă (>30 ani)
Paritate	Primipară	Multipară
Debut	După a 20-a săpt. de sarcină	Înainte de a 20-a săpt. de sarcină
Creştere în greutate şi edem	Brusc	Progresiv
TA sistolică (mmHg)	>160	>160
Fund de ochi	Spasm, edem papilar	Retinopatie hipertensivă
Proteinurie	Prezentă	Absentă
Acid uric plasmatic	Crescut	Normal
TA după expulzie	Normală	Crescută

Severitatea preeclampsiei se apreciază după intensitatea semnelor şi simptomelor pe care le prezintă gravida (tabelul XIX). Mai importante sunt nu valorile TA, cât mai ales gradul afectării renale şi cerebrale. În forma sa severă eclampsia poate evolua cu hemoliză şi anomalii de coagulare inițiate şi întreținute de tromboxanul aflat în concentrație crescută, precum şi de disfuncția endoteliului vascular.

TABELUL XIX

Semne şi simptome periculoase la gravidele cu preeclampsie

1) TA>160/110 mmHg
2) Proteinurie de dată recentă >2 g/24 ore
3) Creşterea creatinemiei serice >2 mg%
4) Număr de trombocite 10.10^9 sau prezența semnelor de anemie hemolitică microangiopatică
5) Durere abdominală cu sediul în epigastru
6) Cefalee, tulburări vizuale sau neurologice
7) Insuficiență ventriculară stângă până la EPA
8) Hemoragii şi exsudate retiniene sau edem papilar
9) Hipotrofie fetală

Principalul *mecanism patogenic* de apariție al HTA în preeclampsie este creşterea RVP indusă de hiperreactivitatea vasculară la acțiunea peptidelor presoare endogene. Hiperreactivitatea vasculară se explică prin dezechilibrul ce apare între nivelul scăzut de prostaglandine vasodilatatoare placentare şi cel al tromboxanului care creşte, precum şi prin disfuncția celulelor endoteliale vasculare cu răspuns exagerat la acțiunea hormonilor presori. În plus, în preeclampsie există alterări în funcționalitatea sistemului R–Ag, uneori chiar o supresie a sa, deşi nivelul de Ag II poate fi excesiv. Profilul hemodinamic al HTa este deci RVT crescută – DC normal sau scăzut.

Elementul central care predispune la dezvoltarea preeclampsiei este hipoperfuzia uteroplacentară cu ischemia secundară. Cauza ischemiei utero-placentare pare să fie reducerea sintezei de prostaglandine determinată fie de creşterea activității lipooxigenazei, fie de scăderea producției de prostaciclină de către unitatea fetal placentară, fie chiar de ischemia uteroplacentară (fig. 18).

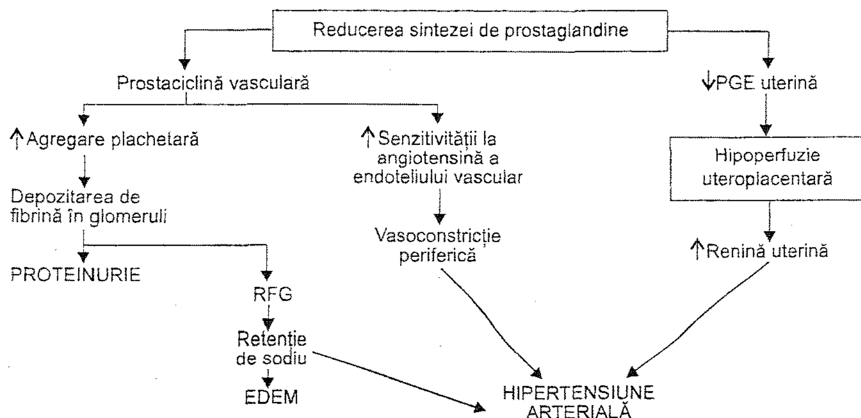


Fig. 18. – Schema patogeniei preeclampsiei (după Kaplan, 1992).

În apariția preeclampsiei intervin astfel patru elemente complementare: placenta malfuncțională care este responsabilă de creșterea rezistenței vasculare; excesul de tromboxan care determină accentuarea vasoconstricției și hiperagregare plachetară; activarea unor mecanisme de hemostază care contribuie la apariția trombozelor; endoteliul vascular care intervine în sinteza prostaglandinelor în coagulare și în reactivitatea vasculară. Amploarea și complementaritatea intervenției acestor factori determină severitatea preeclampsiei/eclampsiei.

Preeclampsia și eclampsia constituie mari urgențe obstetricale necesitând internare de urgență în serviciul de terapie intensivă și tratament medical intensiv care să reducă progresiv TA, deoarece scăderile bruște pot compromite perfuzia placentară (vezi „Tratamentul formelor speciale de HTA"). Datorită riscului mare materno-fetal preeclampsia și eclampsia impun întreruperea cursului normal al sarcinii.

4. HTA LA DIABETICI

HTA are incidență de două ori mai mare la bolnavii diabetici comparativ cu populația nediabetică la vârstă comparabilă. Frecvența HTA crește îndeosebi la diabeticii vârstnici și la cei cu diabet zaharat (DZ) tip II. La bolnavii cu DZ insulinodependent (tip I) HTA apare în special după dezvoltarea nefropatiei diabetice și a insuficienței renale.

Patogenia HTA la diabetici este direct corelată cu anomaliile ereditare sau dobândite ce caracterizează DZ (vezi și „Sindromul X metabolic"). Astfel, dintre mecanismele patogenice hipertensive mai importante sunt: predispoziția genetică pentru dezvoltarea HTA și/sau a DZ; alterările induse de diabet privind creșterea retenției de sodiu; nefropatia și vasculopatia diabetică care determină creșterea rezistenței periferice; reducerea elasticității arterelor de calibru mare favorizată de diabet; rezistența la insulină care se întâlnește frecvent la diabeticii obezi și agravează HTA. O caracteristică patogenică a HTA la diabetici este hiporeninemia care se datorează neuropatiei diabetice autonome, precum și leziunilor de angioscleroză ale aparatului juxtaglomerular secretor de renină.

La bolnavul cu DZ apare, astfel, mai frecvent, o *HTA predominent sistolică* cu hiporeninemie și tendință la hipervolemie. Ocazional bolnavul diabetic poate să prezintă și HTA secundară prin stenoză de arteră renală, boli renale nediabetice sau alte cauze.

Prezența HTA la un diabetic, indiferent de tipul diabetului, agravează evoluția acestuia. Astfel reunirea celor doi factori de risc major pentru ateroscleroză determină creșterea de 2–7 ori a incidenței IMA și a accidentelor vasculare cerebrale. Frecvența determinărilor aterosclerotice, inclusiv periferice, crește și mai mult dacă DZ evoluează cu nefropatie diabetică cu manifestări clinice (sindrom nefrotic sau insuficiență renală).

HTA poate agrava nefropatia diabetică, accelerând evoluția acesteia spre insuficiență renală datorită leziunilor vasculare cumulative.

Diabetul zaharat asociat cu HTA se acompaniază frecvent de neuropatie autonomă exprimată și prin nivel scăzut al CA plasmatice și disfuncția arcului baroreflex. Neuropatia explică lipsa durerii coronariene la unii bolnavi cu IMA, precum și incidența crescută a hipotensiunii arteriale ortostatice chiar în afara tratamentului antihipertensiv.

Coexistența HTA și a DZ se asociază și cu accelerarea retinopatiei diabetice printr-un mecanism încă necunoscut urmată de pierderea prematură a vederii.

Problemele complexe pe care le pune HTA la un diabetic impun *evaluarea foarte corectă a bolnavilor înainte de a începe tratamentul antihipertensiv* care nu trebuie să aibă afecte secundare metabolice, iar pe de altă parte să influenţeze pozitiv complicaţiile diabetului (vezi „Tratamentul formelor speciale de HTA"). Acestor deziderate le corespund, în primul rând, IEC dar şi unii blocanţi de calciu (verapamil, diltiazem), alfablocante (prazosin), indapamida şi ketanserina.

TRATAMENTUL HTA

PROBLEME GENERALE

Tratamentul HTA s-a schimbat fundamental în ultimul deceniu şi tinde să fie mai precis şi mai ştiinţific. Descoperirea de medicamente antihipertensive cu acţiuni la diferite nivele ale lanţurilor patogenice, posibilitatea selectării de droguri în raport cu factorii individuali şi trialurile terapeutice efectuate cu metodologie riguroasă, pe grupe mari de hipertensivi, au permis elaborarea unor programe de tratament larg acceptate (OMS, Societatea internaţională de HTA, al 5-lea JNC din SUA, British Hypertension Society).

Obiectivele tratamentului sunt precise: 1. *reducerea valorilor TA către limite normale;* 2. *reducerea morbidităţii şi mortalităţii asociate HTA,* inclusiv prevenirea şi tratamentul afectării organelor ţintă; 3. *controlul altor factori de risc cardiovasculari, modificabili,* care pot influenţa evoluţia pacientului hipertensiv.

Aceste obiective pot fi atinse, în majoritatea cazurilor, prin mijloace nonfarmacologice şi farmacologice asociate, dacă selecţia mijloacelor terapeutice a fost bine aleasă (individualizată) şi terapia a fost menţinută indefinit.

Studii epidemiologice care s-au desfăşurat pe perioade lungi de timp (2–10 ani), cuprinzând loturi mari populaţionale (în medie sute sau mii de persoane pentru fiecare studiu), au dovedit eficienţa tratamentului antihipertensiv combinat (nonfarmacologic şi farmacologic). Practic toate marile studii (Göteborg Study, HDFP, Oslo Study, Australian trial, MRFT, EWPHE, MRC trial, IPPSH etc.) au dovedit că reducerea HTA prin droguri scade incidenţa mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare. Protecţia a fost demonstrată în primul rând pentru accidentele cerebrovasculare, insuficienţa cardiacă, progresia către o HTA severă şi mortalitatea generală. Studiile au arătat o reducere între 35% şi 40% a accidenelor cerebrovasculare pentru o scădere a TAD cu 5–6 mmHg; în schimb, reducerea evenimentelor coronariene a fost de numai 14% în timpul unei perioade de 4–6 ani, din motive în parte neexplicate (etiologia multifactorială a cardiopatiei ischemice).

Decizia de a începe tratamentul HTA se bazează pe: 1. nivelele TAS şi TAD controlate de mai multe ori în 2–4 săptămâni, pentru a elimina creşterile tensionale întâmplătoare; 2. prezenţa sau absenţa unor factori de risc cardiovasculari, care pot influenţa decizia şi indicaţia de tratament.

Există un consens aproape unanim, asupra următoarelor aspecte:

a) tratamentul medicamentos trebuie început după o scurtă perioadă de observaţie de 2–4 săptămâni, dacă TAD este peste 105 mmHg şi TAS peste 180 mmHg. Pentru formele mai severe tratamentul intensiv trebuie început imediat;

b) pentru hipertensiunea uşoară (TAD între 90–105 mmHg şi/sau TAS între 140–180 mmHg) decizia de tratament trebuie luată după o perioadă de observaţie şi controale repetate, întinse pe o durată de 4 săptămâni până la 3 luni. Recomandările OMS Societatea Internaţională de hipertensiune (fig. 19), oferă un algoritm de tratament larg difuzat;

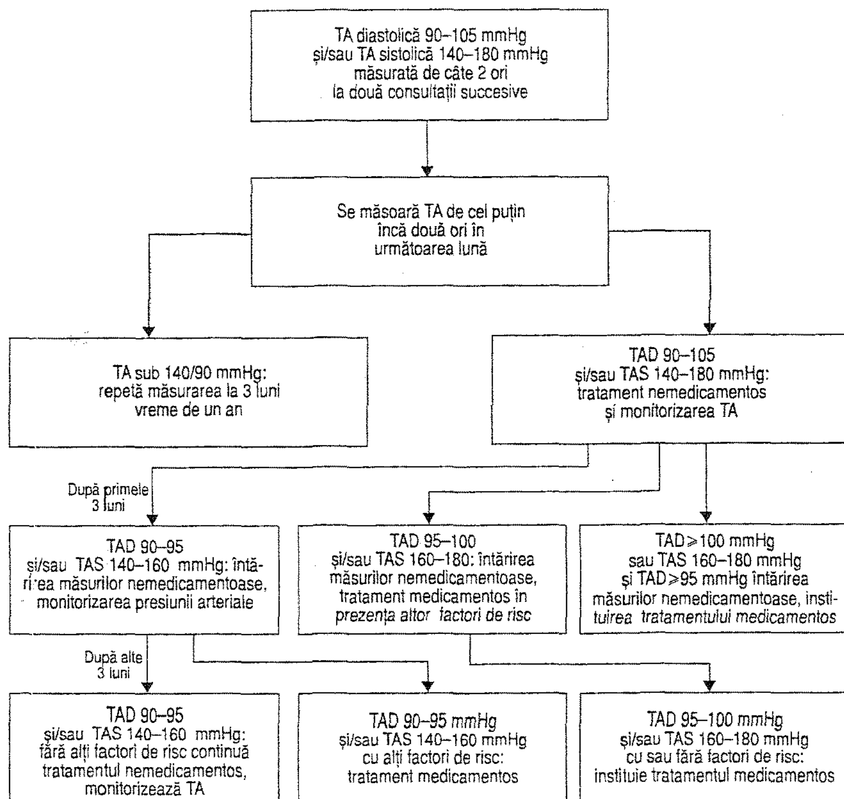


Fig. 19. – Recomandările Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii pentru tratamentul HTA uşoare.

c) decizia de tratament trebuie luată, atât pe baza valorilor TAD, cât şi a celor ale TAS, întrucât morbiditatea cardiovasculară se corelează cu fiecare din aceşti parametri, fie că se găsesc asociaţi, fie că sunt prezenţi separat. De obicei tratamentul HTA se începe la valori ale TAD≥95 mmHg, dar uneori şi pentru valori între 90–94 mmHg şi/sau la valori ale TAS≥160 mmHg, dar uneori şi pentru valori între 140–160 mmHg;

d) HTA sistolică izolată la tineri şi adolescenţi nu trebuie tratată decât prin mijloace nefarmacologice; în schimb HTA sistolică izolată la vârstnici (peste 60–65 ani), aduce un risc suplimentar şi este rezonabil să fie tratată cu droguri,

dacă TAS≥160 mmHg – chiar dacă valorile TAD sunt ≤90 mmHg, mai ales dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari.

În afara nivelelor TAS şi/sau TAD, unii factori de risc cardiovascular (tabel XX) pot influența începutul tratamentului HTA. Prezența unuia sau mai multor factori poate fi un determinant de risc mai important decât nivelele TA.

TABELUL XX

Factorii de risc cardiovascular care favorizează inițierea tratamentului HTA
(după OMS/ISH)

- Vârsta
- Sexul
- Istoricul familial de boală prematură cardiovasculară
- Fumatul
- Creşterea LDL-colesterol şi/sau scăderea HDL-colesterol
- HVS
- Evenimente cardiovasculare anterioare
- Evenimente cerebrovasculare anterioare
- Diabet zaharat
- Boală renală
- Microalbuminurie
- Obezitate
- Viață sedentară

Nivelurile tensionale care urmează să fie realizate prin tratament (*end point*), trebuie să fie cât mai aproape de nivelurile considerate normale ale TA, având în vedere relația continuă între nivelul TA şi riscul cardiovascular.

Sub tratament corect, TAS ar trebui coborâtă sub 140 mmHg, cu unele sublinieri: scăderea TAS să nu se însoțească de compromiterea circulațiilor regionale (cerebrale, coronare, renale); la persoanele peste 65 ani cu HTA sistolică izolată, valorile TAS pot fi coborâte între 140–160 mmHg, cu condiția toleranței acestor valori.

Tratamentul antihipertensiv eficient trebuie să realizeze valori ale TAD de minim 90 mmHg, în medie în jur de sau sub 85 mmHg. Excepția o constituie pacienții cu HVS şi/sau cu boală coronară, la care nivelurile TAD realizate nu ar trebui să fie mai mici de 85 mmHg, unele studii evidențiind creşterea mortalității coronariene în aceste condiții (curba J).

Când TAS şi/sau TAD nu pot fi coborâte până la niveluri optime, fără efecte secundare intolerabile, hemodinamice şi nonhemodinamice, atunci pot fi acceptate şi reduceri suboptimale ale HTA, întrucât şi acestea contribuie la scăderea morbidității şi mortalității cardiovasculare.

Durata terapiei antihipertensive trebuie să fie indefinită. Încetarea terapiei este urmată în majoritatea cazurilor, mai devreme sau mai târziu, de revenirea valorilor tensionale la valorile înregistrate pretratament. Uneori la încetarea terapiei poate apărea „rebound" hipertensiv, în prezent bine cunoscut pentru clonidină şi parțial pentru betablocante.

Este posibil ca după un tratament antihipertensiv eficace, şi de durată foarte lungă, HTA să fie controlată cu doze de medicamente mai mici sau cu o monoterapie blândă. Astfel de situații se întâlnesc la pacienții care au urmat

strict prescripţiile nonfarmacologice, şi uneori la cei care au avut un accident coronarian acut sau cerebrovascular.

TRATAMENTUL NEFARMACOLOGIC

Tratamentul nefarmacologic este indicat în toate formele de HTA; el poate constitui terapie unică în HTA uşoară sau tratament adjuvant în HTA moderată şi severă.

Eficacitatea antihipertensivă a mijloacelor nefarmacologice rezultă din patogenia multifactorială a bolii hipertensive care implică factori de mediu şi neurogeni. Controlul acestor condiţii etiopatogenice poate normaliza o HTA uşoară sau poate reduce necesarul de medicamente în formele moderate. *Modificarea stilului de viaţă* este esenţială la o mare proporţie de hipertensivi care au factori de risc cardiovasculari suplimentari, în special dislipidemie şi diabet.

Componentele tratamentului nefarmacologic sunt multiple.

1. **Regimul alimentar** hiposodat cu un conţinut de aproximativ 85 mEq de sodiu, respectiv 4–5 g de clorură de sodiu pe zi, este suficient pentru un efect favorabil, reducând TA – în special sistolică – în medie cu 5–10 mmHg.

Restricţia de sodiu determină reducerea RVP prin reducerea tonusului arteriolar miogen şi a reactivităţii vasculare la stimulii presori. Reducerea volemică apare numai în caz de restricţie severă de sare (sub 2 g/zi), regim care este rareori acceptat de bolnavi pe termen lung.

Deoarece un regim alimentar strict desodat este dificil de acceptat mai ales pe termen lung, se recomandă reguli simple culinare: să nu se adauge sare la masă, să se evite mezelurile şi brânzeturile sărate, conservele şi alte alimente bogate în sare, ceea ce reduce aportul sodat la mai puţin de 100 mEq/zi.

Regimul hiposodat are eficienţă mare la hipertensivii cu „sensibilitate la sare", la cei cu nivel plasmatic crescut al factorilor natriuretici, în HTA cu ARP scăzut, mai frecvent întâlnită la persoane vârstnice. Restricţia de sodiu poate atenua hipokaliemia indusă de diuretice şi favorizează controlul HTA prin medicaţie specifică, inclusiv diuretice.

2. **Reducerea greutăţii corporale** la persoane hipertensive supraponderale, printr-un regim hipocaloric şi prin exerciţii fizice regulate, constituie o măsură terapeutică, aproape tot atât de importantă ca şi medicaţia hipertensivă. Reducerea greutăţii cu 1 kg se asociază cu scăderea TAS şi TAD de aproximativ 1 mmHg, iar controlul supraponderabilităţii acţionează pozitiv asupra factorilor de risc cardiovasculari concomitenţi. În absenţa reducerii obezităţii, eficienţa pe termen lung a medicaţiei antihipertensive, este minimă.

Slăbirea reduce volemia şi nivelul plasmatic al NE, influenţând pre- şi postsarcina VS. La persoane hipertensive obeze, scăderea în greutatea se asociază cu scăderea rezistenţei la insulină.

3. **Suplimentarea de potasiu** (K), până la 100 mmEq/zi, în condiţiile diminuării aportului sodat, pare a diminua valorile TA sistolice în medie cu 8 mmHg, deşi rezultatele mai multor studii sunt contradictorii.

Efectul hipotensor al dietei bogate în K se explică printr-o creştere a natriurezei, prin vasodilataţie directă, reducerea tonusului simpatic, supresia

secreției de renină și interferența cu acțiunea hormonului natriuretic plasmatic. În practică se recomandă un aport adecvat de potasiu (>100 mEq/zi), printr-o alimentație bogată în legume și fructe, și eventual substituirea sării din alimentație, cu clorură de potasiu.

4. **Suplimentarea de calciu**, în dieta hipertensivului nu este unanim acceptată, deși unii autori susțin că o creștere a Ca extracelular ar putea avea un efect hipotensor prin inhibarea canalelor calcice și creșterea natriurezei.

5. **Alți factori alimentari** trebuie reglați în alimentația persoanelor hipertensive, ca de exemplu aportul alimentar de grăsimi saturate și nesaturate. Deși acestea nu au vreun efect pe TA, cantitatea și tipul grăsimilor alimentare influențează indirect aterogeneza. Alimentația cu conținut scăzut lipidic (<30% din totalul caloric) este indispensabilă la persoanele hipertensive cu dislipidemie.

6. **Restricția la alcool** la hipertensivi are un efect hipotensor cert, dovedit de multiple studii epidemiologice, în special dacă se asociază cu regim hipocaloric și hiposodat. Pe de altă parte aportul excesiv de alcool crește TA și produce rezistență la terapia antihipertensivă. Se poate admite un consum săptămânal de aprox. 100 ml alcool.

7. **Încetarea fumatului și a consumului de cafea** contribuie la reducerea TA, deoarece atât nicotina cât și cafeina cresc secreția de Ca; suprimarea acestor obișnuințe diminuă tonusul simpatic. Pacienții hipertensivi corect tratați care continuă să fumeze au un risc crescut pentru AVC și accidente coronariene.

8. **Exercițiile fizice zilnice,** dinamice și moderate ca intensitate (ex. alergări ușoare, mers pe bicicletă) au efect cert hipotensor în HTA ușoară. Ele sunt contraindicate în HTA severă. Reducerea tonusului sistemului nervos autonom pare să fie responsabil de redecerea TA. În prezent sunt recomandate, pentru majoritatea persoanelor hipertensive, exerciții fizice regulate, timp de 20–30 minute, de 3 ori pe săptămână. Acestea contribuie la reducerea presiunii arteriale și la controlul altor factori de risc cardiovasculari.

9. **Tehnicile de relaxare** bazate pe autosugestie, concentrarea asupra gândurilor relaxante, încrederea în terapeut, exercițiile respiratorii pot contribui la reducerea TA în special la indivizii cu stres mental crescut.

Succesul tratamentului nefarmacologic necesită însă aderența bolnavilor hipertensivi la schimbările regimului de viață propuse de medic, ceea ce nu este întotdeauna ușor, cei mai indisciplinați bolnavi fiind cei care ar beneficia cel mai mult de ele, adică bolnavii cu HTA ușoară. De aceea uneori este nevoie de colaborarea medicului terapeut cu psihologi sau dieteticieni.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Tratamentul farmacologic are indicație absolută în formele moderate și severe de HTA, iar în anumite situații chiar în HTA ușoară (vezi „Indicațiile tratamentului antihipertensiv“).

Actualmente dispunem de un număr mare de medicamente antihipertensive grupate, în funcție de mecanismul lor de acțiune în 7 clase (tabelul XXI).

Clasele de medicamente antihipertensive

1. Diuretice
2. Inhibitori simpatici
a. Inhibitori simpatici periferici
b. Inhibitori simpatici centrali
c. Inhibitori simpatici centrali şi periferici
d. Alfa blocante
e. Beta blocante
f. Alfa-beta blocante
g. Cu acţiune mixtă
3. Vasodilatatoare
4. Inhibitori ai sistemului R–Ag
a. Antiangiotensinogen
b. Antireninemice (medicamente, anticorpi)
c. Inhibitori ai enzimei de conversie
d. Antiangiotensină II
e. Antireceptori de angiotensină II
5. Blocanţi de calciu
6. Inhibitori ai receptorilor serotoninici S_2
7. Activatorii canalelor de potasiu

Impactul acestor clase de medicamente asupra mecanismelor patogenice hipertensive este diferit, dar uneori poate fi complementar (fig. 20).

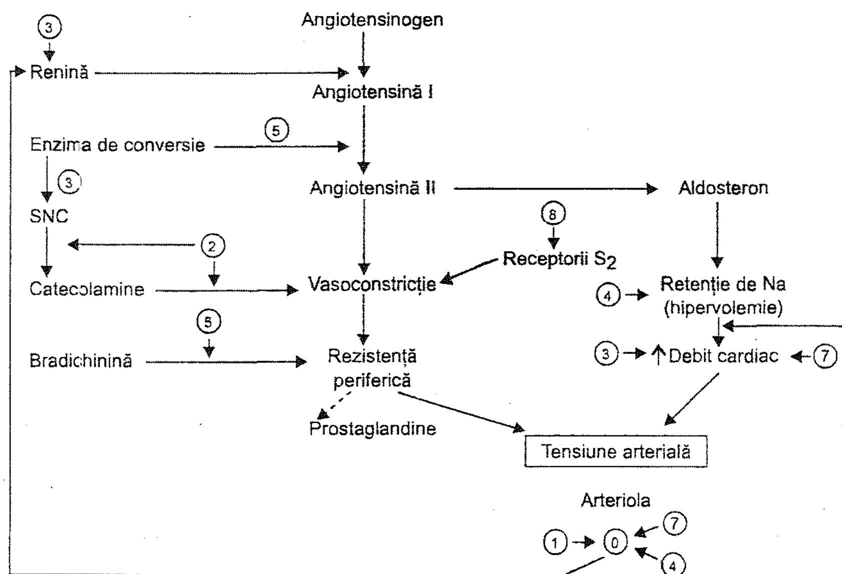


Fig. 20. – Impactul medicaţiei antihipertensive asupra mecanismelor patogenice hipertensive: 1 – diuretic, 2 – inhibitori simpatici, 3– beta blocant, 4 – vasodilatator, 5 – inhibitori ai enzimei de conversie, 6 – saralazină, 7 – blocant de calciu, 8 – ketanserină: ______ efect pozitiv, - - - - - efect negativ.

1. DIURETICE

Diureticele au fost printre primele medicamente folosite în tratamentul HTA. Deşi se cunosc mai multe tipuri de diuretice ele au mecanism comun de acţiune antihipertensivă, cu mici particularităţi.

A) **Mecanism de acţiune antihipertensiv.** În primele zile de folosire sau în administrare parenterală, diureticele reduc TA prin reducerea volemiei. Efectul hipotensor cronic (tabelul XXII) se datorează în principal reducerii rezistenţei vasculare periferice prin reducerea conţinutului în sodiu din celula musculară netedă, ceea ce diminuă tonusul miogen şi răspunsul presor al vasului la substanţele vasopresoare circulante. În tratament cronic volemia nu este modificată.

TABELUL XXII

Modul de acţiune al diureticelor în HTA

- Reducerea DC
- Diminuarea volumului intravascular
- Reducerea rezistenţei arteriolare prin:
  - scăderea reactivităţii vasculare
  - scăderea autoreglării renale
- Reducerea activităţii neuronale noradrenergice
- Creşterea sintezei de prostaglandine

Diureticele au, de asemenea, efect de potenţare a tuturor celorlalte medicamente antihipertensive, opunându-se retenţiei hidrosaline pe care unele dintre acestea o induc (de ex. vasodilatatoarele).

B) **Tipuri de diuretice** a) *Diureticele tiazidice* acţionează la nivelul segmentului cortical al ramurii ascendente a ansei Henle. Dintre zecile de tiazidice comercializate, în tratamentul HTA se folosesc în special: hidroclortiazida (Nefrix) şi clortalidona.

b) *Diureticele de ansă* acţionează la nivelul segmentului medular al ansei ascendente Henle unde au ca substrat o cantitate mai mare de sodiu, deci cu efect diuretic mai mare decât tiazidicele.

Din această clasă de diuretice fac parte furosemida (Lasix, Furantril), acidul etacrinic (Edecrin), bumetanida şi, mai nou, torasemida.

c) *Indapamida* este un diuretic mai nou, cu aplicaţii relativ largi în HTA. Are însă şi efect vasodilatator prin inhibarea canalelor calcice lente de voltaj (de 100 ori mai mică decât a nifedipinei), precum şi prin creşterea sintezei de prostaciclină. Avantajul indapamidei, deşi are efect diuretic mai slab ca al tiazidicelor, constă în acţiunea sa prelungită pe 24 ore şi absenţa dereglărilor metabolice.

d) *Diureticele care economisesc potasiul.* Din această categorie fac parte: spironolactona, antagonist specific şi competitiv al aldosteronului la nivelul tubului contort distal, triamterenul şi amiloridul, care acţionează la acelaşi nivel cu spironolactona dar necompetitiv. Rolul lor în tratamentul HTA este relativ limitat.

C) **Efecte secundare.** Folosite pe termen lung, diureticele în special cele tiazidice, au o serie de efecte secundare care decurg din însăşi mecanismul lor de acţiune (fig. 21).

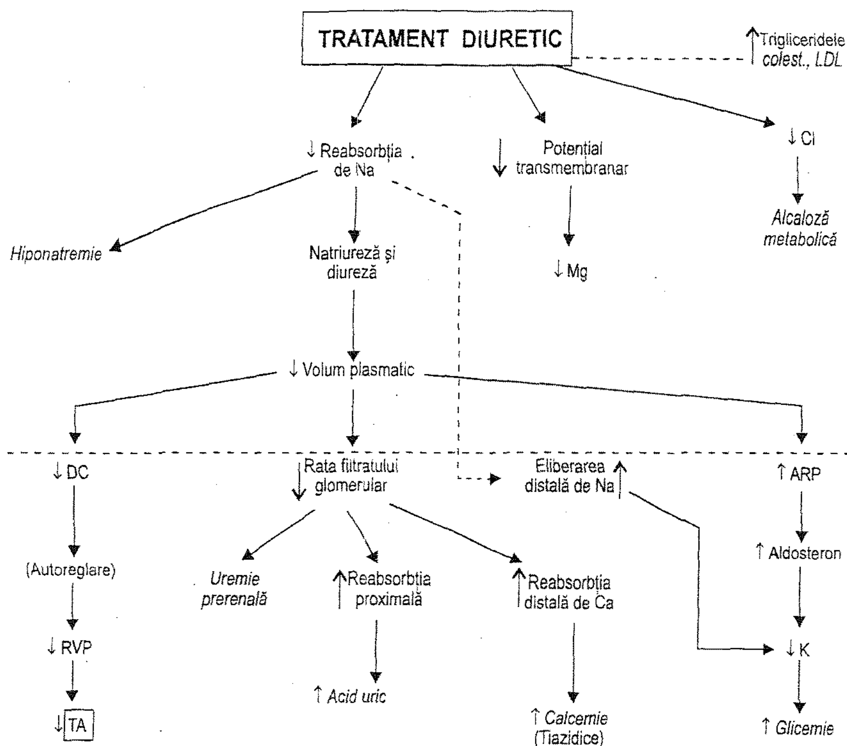


Fig. 21. – Efectele secundare ale diureticelor.

Dintre toate diureticele, tiazidicele au cele mai exprimate efecte metabolice. Astfel, ele pot determina:

– *hiperglicemie,* dezechilibrând un diabet cunoscut sau inducând diabet tiazidic, fie prin diminuarea secreției de insulină, fie prin inhibarea utilizării periferice a glucozei; de aceea ele sunt contraindicate în diabetul zaharat;

– *hiperuricemie și hipercalcemie,* prin creșterea reabsorbției proximale a acidului uric și a Ca;

– *dislipidemii,* caracterizate prin creșterea trigliceridelor, a colesterolului total și a LDL-colesterolului, printr-un mecanism încă neidentificat; tiazidicele administrate pe termen lung la hipertensivii cu dislipidemii, cresc riscul aterogen;

– *alcaloză metabolică* prin deficitul de clor și secundar hiperaldosteronismului secundar;

– *hipovolemia, hiponatremia și insuficiența renală* funcțională apar numai prin folosirea diureticelor în doze mari; scăderea FG sub 30 ml/min contraindică folosirea diureticelor tiazidice;

– *hipokaliemia,* efect secundar comun atât diureticelor de ansă cât și celor tiazidice, predispune la aritmii ventriculare maligne, în special în condiții de HVS și boală ischemică. De aceea kaliemia trebuie urmărită periodic în timpul

tratamentului, nepermițând scăderea sa sub 3,5 mEq/l. Hipokaliemia se combate prin consum de alimente bogate în K, prin suplimentarea orală cu clorură de potasiu sau prin asocierea acestor tipuri de diuretice cu diuretice care economisesc potasiul, de tipul spironolactonei sau și mai bine amilorid sau triamteren în doze mici (de obicei în preparate combinate (tabelul XXIII).

– *alte efecte adverse* sunt specifice unor clase de diuretice: manifestări alergice, purpură vasculară, vasculite (tiazidice), nefrită interstițială (furosemid), ginecomastie, diminuarea libidoului (spironolactona).

D) **Indicații, doze, contraindicații.** Diureticele sunt componente ale majorității schemelor de tratament ale HTA, în monoterapie sau asociații. În formele ușoare sau moderate de HTA, pot reprezenta singura medicație necesară; în formele severe, tratamentul cu diuretice se asociază cu alte antihipotensive al căror efect îl potențează. Folosirea diureticelor, așa cum a arătat majoritatea trialurilor, a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la persoanele tratate, inclusiv accidentele vasculare cerebrale și insuficiența

TABELUL XXIII

Preparate diuretice și dozele zilnice

PREPARAT *Denumire D.C.I.*	*Denumire comercială*	*Doză/comprimat (mg)*	*Doză zilnică (mg)*
Hidroclortiazidă	Nefrix	50	12.5–25
Clortalidonă	Hygroton	100	50
Indapamidă	Fludex Natrilix Tertensif	2.5	2.5
Furosemid	Furantril Lasix	40 40	20–40
Acid etacrinic	Edecrin	50	25–50
Spironolactonă	Aldactonă	25 100	50–75
Spironolactonă+ Hidroclortiazidă	Uractazid	25+ 25	25/25
Amilorid	Midamor	5	10
Amilorid+ Hidroclortiazidă	Moduretic	5	10
Canrenoat de K	Canrenol	50 100	50 50
Triamteren	Dytac	50	100
Triamteren+ Hidroclortiazidă	Dytenzid	50+ 25	50/25

cardiacă, dar în mai mică măsură sau nesemnificativ morbiditatea şi mortalitatea coronariană. Indicaţii speciale sunt în: HTA cu hipervolemie, HTA cu hipereninemie, HTA cu insuficienţă cardiacă şi la hipertensivii vârstnici. În tratamentul cu diuretice al HTA se preferă – în general – folosirea tiazidelor, mai rar a furosemidei (în condiţii speciale) sau indapamidei. Asociaţia de diuretice este de asemenea utilă (tiazidele+amilorid), evitându-se hipokaliemia.

Efectele secundare sunt minime în condiţiile unui efect hipotensor bun dacă dozele zilnice sunt mici (tabelul XXIII) şi administrarea nu este zilnică, ci de 4–5 ori pe săptămână evitându-se astfel şi fenomenul de tahifilaxie.

Tratamentul cu diuretice (tiazidice) este limitat de condiţia metabolică a pacientului (DZ, gută, hiperparatiroidism, dislipidemie) pe care o poate agrava, amplificând, pe termen lung, în special riscul aterogen. Dacă folosirea diureticelor este indispensabilă la hipertensivii cu probleme metabolice, se va prefera indapamida (care nu are efecte metabolice) sau furosemida. Supravegherea kaliemiei, la 2–3 luni, apare necesară in cazul folosirii tiazidelor sau furosemidei, la hipertensivii digitalizaţi, coronarieni şi malnutriţi, care au risc crescut de aritmii ventriculare.

2. INHIBITORII SIMPATICI

Această clasă de medicamente antihipertensive este heterogenă, cuprinzând mai multe tipuri de droguri care au ca acţiune comună inhibarea sistemului nervos simpatic, dar impactul acţiunii lor este diferit. Se cunosc 7 subclase de inhibitori simpatici (tabelul XXIV).

TABELUL XXIV

Inhibitorii adrenergici folosiţi în tratamentul HTA

A. Inhibitori adrenergici periferici:
  a. Guanetidina (Ismelin)
  b. Guanadrel (Hylorid)
  c. Bethanidina (Tenathan)
B. Inhibitori adrenergici centrali:
  a. Alfametildopa (Aldoment, Dopegyt)
  b. Clonidina (Catapresan, Haemiton)
  c. Guanabenz (Wytensin)
  d. Guanfacina (Estulic, Tenex)
C. Inhibitori adrenergici cu acţiune centrală şi periferică:
  a. Rezerpina (Hiposerpil)
D. Alfablocante
  a. Alfablocante neselective:
    – Fenoxibenzamina (Dibenzilina)
    – Fentolamina (Regitina)
  b. Alfablocante selective:
    – Prazosin (Minipress, Adversuten, Alpress)
    – Doxazosin (Cardura)
    – Terazosin (Hytrin)
E. Betablocante:
  a. Betablocante neselective:
    – Propranolol (Inderal)
    – Nadolol (Corgard)
    – Sotalol

b. Betablocante selective:
- Metoprolol (Beloc, Lopressor)
- Atenolol (Tenormin)
- Bisoprolol
- Betaxolol (Kerlon)

c. Betablocante neselective cu activitate simpatomimetică intrinsecă:
- Pindolol (Visken)
- Alprenolol
- Penbutolol (Levatol)
- Oxprenolol
- Celiprolol

F. Alfabetablocante:
- Labetalol (Trandate)

G. Inhibitori adrenergici cu acțiune mixtă:
- Urapidil (Ebrantil)

A. INHIBITORII ADRENERGICI CU ACȚIUNE PERIFERICĂ (Ganglioplegice)

Din această clasă de inhibitori adrenergici fac parte *Guanetidina, Guanadrel, Bethanidina.*

Mecanismul de acțiune al guanetidinei constă în inhibarea interacțiunii acetilcolinei cu receptorii nicotinici ai neuronilor postganglionari, precum și inhibarea eliberării NE din neuronii adrenergici, ceea ce are un efect inhibitor brutal atât asupra tonusului simpatic cât și parasimpatic. Efectul hipotensor se instalează repede și este sever. Brutalitatea efectului său determină ca efect secundar important hipotensiune ortostatică severă, chiar lipotimie.

Guanetidina este rezervată formelor severe de HTA care nu au răspuns la altă medicație antihipertensivă, iar administrarea drogului se face în doze progresiv crescânde (începând cu 5 mg/zi până la o doză zilnică de 15–30 mg).

Alte efecte secundare de tipul somnolenței, asteniei, obstrucției nazale, tulburărilor de dinamică sexuală, bradicardiei, sunt relativ frecvente, ceea ce reduce aderența bolnavilor la tratament.

B. INHIBITORII ADRENERGICI CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Din această clasă fac parte *alfa-metildopa, clonidina, guanfacina* și *guanabenz.*

Alfa-metil-dopa. *Mecanismul său de acțiune* este legat de activarea alfa$_2$ receptorilor adrenergici centrali din jurul nucleului tractului solitar și diminuarea consecutivă a fluxului simpatic central.

Alfa-metil-dopa este convertită la nivelul creierului în alfa-metil-noradrenalină, metabolit care are o afinitate pentru alfa$_2$-receptori de 75 ori mai mare decât a acesteia. Prin stimularea nucleului tractusului solitar care are sub controlul său centrul vasomotor bulbar, alfa-metil-dopa determină predominența activității vagale cu reducerea TA. Efectul hipotensor se asociază cu o reducere a RVP la tineri și a DC la bătrâni, care însă nu compromite fluxul sanguin renal putându-se folosi în insuficiența renală.

Alfa-metil-dopa are eficacitate bună în monoterapie în HTA ușoară sau moderată și în HTA severă în asociere cu alte droguri cu mecanism de acțiune diferit. *Dozele eficace* în administrare cronică sunt de 750–1500 mg/zi, iar în administrare parenterală, în urgențe medicale de 250–500 mg (vezi „Tratamentul urgențelor hipertensive").

Alfa-metil-dopa are *efecte secundare* comune tuturor inhibitorilor adrenergici centrali (sedare, uscăciunea mucoasei bucale, hipotensiune ortostatică, galactoree), dar are și efecte adverse specifice care sunt probabil de natură autoimună. Astfel, determină apariția anticorpilor antinucleari la aproximativ 10% din pacienți, precum și anemie hemolitică, ceea ce contraindică drogul în boala lupică și în anemia hemolitică. În plus poate produce rar o hepatită nespecifică (limitare de administrare în bolile hepatice).

Clonidina. Are același *mecanism de acțiune* cu alfa-metil-dopa stimulând alfa$_2$ receptorii adrenergici din jurul nucleului tractusului solitar, diminuând astfel fluxul simpatic central. Ca urmare are eficacitate hipotensoare bună în HTA ușoară și moderată, în doze zilnice de 0,3–0,6 mg, chiar în monoterapie.

Clonidina stimulează însă și alfa$_2$ receptorii presinaptici care au rol în menținerea ansei de *feed back* scurt de la nivelul neuronului presinaptic, inhibând astfel eliberarea în exces de NE în fantele sinaptice. Stimularea acestor receptori de către clonidină inhibă eliberarea de NE și reduce nivelul plasmatic de CA. Acestă acțiune a clonidinei explică de ce întreruperea bruscă a administrării este urmată de creșterea marcată a CA în următoarele 12–18 ore manifestată prin creșterea rapidă a TA la valorile anterioare începerii tratamentului. Fenomenul este cunoscut ca *„rebound la clonidină"* și constituie *efectul advers* cel mai de temut al clonidinei. Poate fi combătut prin întreruperea progresivă a tratamentului. Tratamentul sindromului de *sevrage* este asemănător cu cel al crizei de feocromocitom: fenoxibenzamină sau fentolamină și propranolol. Antidotul specific al clonidinei este tolazolina, care se administrează i.v. 10 mg pentru 0,6 mg clonidină. De menționat că în această situație trebuie evitată administrarea parenterală de clonidină care într-un prim timp poate determina o creștere suplimentară a TA prin stimularea și a receptorilor alfa$_2$-postsinaptici cu rol vasoconstrictor.

Celelalte efecte adverse (somnolență, uscăciunea mucoasei bucale, sedare, hipotensiune ortostatică) deși nu sunt severe, sunt frecvente și modifică calitatea vieții bolnavilor, reducându-le aderența la tratament.

Datorită predominenței vagale indusă de clonidină poate să apară și bradicardie sinusală. În asociere cu betablocante și/sau tratament digitalic clonidina poate favoriza instalarea blocurilor atrioventriculare; asocierea cu aceste droguri trebuie evitată, deși nu constituie o contraindicație fermă.

Incidența efectelor adverse scade la folosirea preparatelor transdermice de clonidină care asigură eliberarea constantă a drogului în 24 ore.

Guanabezul și guanfacina, deși au structuri diferite, sunt agoniste centrale, cu timp de acțiune mai lung, necesitând administrarea în priză unică și cu fenomene adverse, inclusiv cel de *rebound,* mult mai reduse.

Inhibitorii adrenergici centrali, au în prezent, deși sunt relativ ieftini, o folosire limitată în tratamentul HTA, din cauza efectelor secundare supărătoare care afectează calitatea vieții. Eficiența lor este moderată și similară cu a altor clase de droguri mai noi, dar mai bine tolerate. Efectul lor metabolic neutru (pe lipide, glucoză) le favorizează însă indicațiile în HTA ușoară și moderată, singure sau în asociații de droguri.

C. INHIBITORII ADRENERGICI CU ACȚIUNE CENTRALĂ ȘI PERIFERICĂ

Sunt reprezentați de **rezerpină** – derivat din *Rauwolfia serpentina*.

Mecanismul de acțiune al rezerpinei constă în inhibarea recaptării NE în veziculele de depozit din neuronii postganglionari și favorizarea degradării acesteia de către monoaminoxidaza citoplasmatică.

Deși rezerpina are capacitatea de a pătrunde în creier și de a depletiza și depozitele centrale de CA, acțiunea sa este predominant periferică și responsabilă de scăderea TA.

Eficacitatea rezerpinei în doze zilnice de 0,25–0,5 mg este modestă, ea crescând dacă se asociază cu un diuretic.

Limitarea folosirii rezerpinei decurge însă și din *efectele sale adverse* unele impunând chiar oprirea tratamentului (depresie – uneori severă, sindroame extrapiramidale, hiperaciditate și chiar ulcer gastric). Utilizarea rezerpinei este pe cale de a fi abandonată.

D. ALFABLOCANTELE ADRENERGICE

a) **Alfablocantele neselective** (fenoxibenzamina și phentolamina) care blochează neselectiv alfareceptorii pre- și postsinaptici periferici sunt rezervate numai tratamentului crizei de feocromocitom sau în criza hipertensivă din fenomenul de *„rebound la clonidină"*.

Nu se folosesc în tratamentul cronic al HTA, deoarece blocând și receptorii $alfa_2$ presinaptici cu rol în menținerea ansei de *feed back* scurt norepinefrinică, (fig. 22) determină eliberarea necontrolată a NE în fanta sinaptică, urmate de tahicardie și creșterea secundară a DC, ceea ce limitează efectul bun pe alfareceptorii postsinaptici.

b) **Alfa 1 blocante selective.** Primul medicament alfa 1 blocant selectiv și care a rămas și cel mai folosit este **prazosinul**.

Mecanismul său de acțiune constă în blocarea selectivă numai a receptorilor alfa 1 postsinaptici (fig. 22) lăsând pe loc ansa de *feed back* norepinefrinică. Produce astfel arteriolo- dar și venodilatație, fără să determine concomitent tahicardie sau creșterea activității reninemice a plasmei. (ARP). Ca urmare poate fi folosit cu succes în monoterapie (doze zilnice de 10–20 mg) în HTA ușoară sau moderată.

Având efecte hemodinamice favorabile – reducerea RVT cu menținerea DC și a fluxului renal în limite normale – poate fi folosit fără restricții în insuficiența cardiacă sau în insuficiența renală.

Efectele sale secundare sunt în general nesemnificative (cefalee, oboseală, uneori amețeli) cu excepția hipotensiunii posturale de primă doză, care poate merge până la lipotimie sau sincopă. Apariția acestui efect advers de temut se datorează vasodilatației importante (arteriolare și venoase) la prima doză, cu reducerea brutală a DC. Hipotensiunea posturală poate fi combătută prin administrarea unei prime doze foarte mici (0,5 sau 1 mg) seara la culcare și întreruperea tratamentului diuretic cu 24–48 ore anterior administrării prazosinului. Uneori apare toleranță la drog; ea poate fi combătută prin întreruperea administrării timp de câteva zile și reluarea în doze progresive.

Alte alfa-1-blocante selective (terazosinul, doxazosinul) sunt similare cu prazosinul având o durată mai mare de acțiune (o singură priză pe zi).

Medicamentele, din clasa blocanților alfa adrenergici, au un efect antihipertensiv bun în monoterapie sau în asociații (cu diuretice, betablocante, uneori blocante de calciu). Absența efectelor adverse pe sistemul nervos central, efectul benefic pe homeostazia glucozei și lipidelor (creșterea HLD colesterol), le recomandă ca alternativă terapeutică în monoterapia inițială, la grupe limitate de hipertensivi.

E. BETABLOCANTELE

Începând cu anul 1980 betablocantele au devenit, după diuretice, cele mai folosite medicamente antihipertensive. Deși eficiența lor nu este mai mare decât a inhibitorilor adrenergici centrali și unele efecte secundare le limitează folosirea, totuși reducerea dovedită a morbidității și mortalității cardiovasculare, în mari trialuri, menține betablocantele – alături de diuretice, în prima linie de tratament a HTA.

Mecanismul lor de acțiune antihipertensiv este încă incomplet elucidat. Sunt sugerate 5 ipoteze:

– reducerea DC, ca urmare a efectului bradicardizant al betablocantelor și a scăderii inotropismului;

– diminuarea activității reninemice plasmatice prin blocarea beta receptorilor renali de care depinde secreția de renină;

– acțiune centrală, prin reducerea activității simpatice, ca urmare a blocării beta receptorilor din sistemul nervos central;

– blocarea beta receptorilor presinaptici și inhibiția eliberării de NE în fanta sinaptică (fig. 22);

– creșterea sensibilității baroreceptorilor, reajustându-le puterea de percepere a modificărilor tensionale.

Nici una din aceste ipoteze nu este exclusivă. Betablocantele produc bradicardie, menținerea DC, reducerea progresivă a RVT și scăderea ARP.

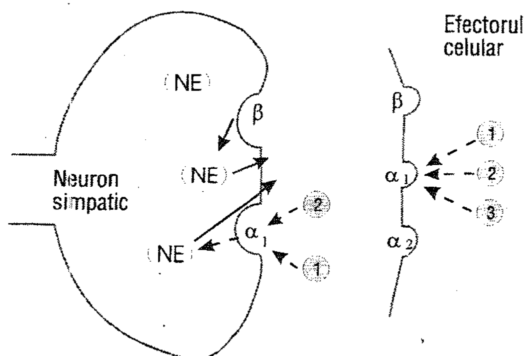


Fig. 22. – Reprezentarea schematică a mecanismului de acțiune a alfablocantelor: ——▶ efect stimulant; - - - -▶ efect inhibitor; 1 Fentolamina; 2 Fenoxibenzamina; 3 Prazosin.

Tipuri de betablocante. Deşi au mecanism de acţiune comun, între betablocante există diferenţe care se repercută asupra efectelor secundare şi deci utilizării lor clinice. Aceste diferenţe sunt determinate de cardioselectivitate, activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI) şi liposolubilitate.

Cardioselectivitatea se referă la puterea de a bloca în mod selectiv beta-1-receptorii cardiaci comparativ cu beta-2-receptorii din bronhii, vase periferice etc.

Activitatea simpatomimetică intrinsecă (ASI) traduce proprietatea unor betablocante selective sau neselective (tabelul XXV) ca prin interacţiunea cu beta receptorii să aibă şi un răspuns agonist măsurabil. Ca urmare betablocantele din această grupă determină o mai mică reducere a frecvenţei cardiace, a DC şi ARP, fiind folosite la bolnavii la care bradicardia sau vasoconstricţia periferică limitează folosirea altor tipuri de betablocante.

TABELUL XXV

Clasificarea betablocantelor în funcţie de cardioselectivitate şi de ASI

Neselective		*Selective*	
ASI (-)	*ASI (+)*	*ASI (-)*	*ASI (+)*
Nadolol	Pindolol	Atenolol	Celiprolol
Propranolol	Alprenolol	Metoprolol	Acebutolol
Timolol	Oxeprenolol	Esmolol	
Sotalol	Carteolol	Berantolol	
Tertalol	Dilevalol	Bisoprolol	
		Betaxolol	

Betablocantele cu *liposolubilitate* scăzută au marele avantaj că nu sunt metabolizate hepatic şi nu trec bariera hematoencefalică, deci nu au efecte secundare nervoase. Aceste avantaje le au numai atenololul şi nadololul.

Efectele secundare sunt determinate în majoritate de efectele farmacologice majore ale betablocantelor: bronhospasm, insuficienţă cardiacă, blocuri atrioventriculare, vasospasm periferic, agravarea anginei vasospastice. Efectele secundare pe sistemul nervos central – sedare, astenie, fizică, insomnie, halucinaţii – apar în special la betablocantele cu liposolubilitate mare.

Întreruperea bruscă a tratamentului antihipertensiv cu betablocante poate determina şi fenomen de *„rebound"* dar mult mai puţin exprimat decât la clonidină.

Betablocantele, în special cele neselective şi în tratament pe termen lung, au efecte adverse metabolice: efect dislipemiant, prin reducerea nivelului HDL-colesterolului (cu rol protector în aterogeneză) şi dereglări ale glicemiei la bolnavii diabetici (ex. precipitarea hipoglicemiei la cei cu diabet insulinodependent).

Indicaţiile şi contraindicaţiile lor (tabelul XXVI) decurg tocmai din mecanismul lor de acţiune şi din efectele lor adverse.

Indicațiile și contraindicațiile betablocantelor

Indicații speciale	*Contraindicații*	
	Absolute	*Relative*
1. HTA la tineri 2. HTA cu hiperreninemie 3. HTA și angină pectorală de efort 4. HTA și aritmii supraventriculare și ventriculare 5. HTA cu sindrom hiperkinetic 6. HTA peroperatorie sau postoperatorie 7. HTA tratată cu vasodilatatoare directe	1. Blocuri atrioventriculare 2. Insuf. cardiacă (exceptând cardiomiopatiile) 3. Astmul bronșic sever 4. Depresia psihică severă 5. Boli vasospastice periferice severe (necroze, gangrene)	1. Insuf. cardiacă tratată 2. BPOC 3. Fenomen Raynaud (se preferă betablocante selective sau cu ASI) 4. Diabet zaharat 5. HTA în sarcină 6. Hiperlipidemie 7. HTA la vârstnici 8. Angină vasospastică

Respectându-le indicațiile și contraindicațiile, betablocantele sunt medicamente antihipertensive eficiente în monoterapie (HTA ușoară sau moderată) sau în asociere cu alte antihipertensive în HTA moderată-severă. Asocierea cu vasodilatatoare directe, blocante de calciu, diuretice, IEC este posibilă și adesea necesară.

În monoterapie, dozele antihipertensive trebuie să fie moderate sau mari: pentru propranolol 80–240 mg/zi, metoprolol 100–300 mg/zi, pindolol 10–15 mg/zi, atenolol 100–200 mg/zi, sotalol 160 mg/zi etc. Tratamentul trebuie început cu doze mici, care se cresc progresiv în 5–7 zile. În cazul asocierii cu alte antihipertensive, dozele terapeutice sunt mai mici decât în monoterapie. De menționat că efectul antihipertensiv, al betablocantelor se instalează în decurs de 1–2 săptămâni.

În prezent cele mai folosite betablocante în tratamentul HTA sunt atenololul, metoprololul, nadololul.

F. ALFA-BETABLOCANTELE

Această clasă de antihipertensive, relativ puțin folosite la noi, asociază efectele betablocante cu cele alfa blocante. Prototipul este **labetalolul** al cărui efect hipotensor se realizează prin beta blocare neselectivă, alfa 1 blocare selectivă și activitatea simpatomimetică intrinsecă. Efectul antihipertensiv se produce, în principal, prin vasodilatație periferică cu reducere minimă a DC.

Labetalolul este eficient în tratamentul HTA ușoare și moderate în monoterapie (400–600 mg/zi) sau în tratamentul urgențelor hipertensive sub formă injectabilă.

G. INHIBITORII ADRENERGICI CU ACȚIUNE MIXTĂ

În această categorie se înscrie **Urapidilul** al cărui efect antihipertensiv se realizează prin alfa blocare postsinaptică moderată, efect central nemediat pe alfa 2 receptori, efect beta 1 blocant slab și acțiune pe receptorii serotoninergici. Urapidilul realizează astfel reducerea importantă a TA cu diminuarea moderată a frecvenței ventriculare.

Drogul practic este lipsit de efecte secundare, fiind eficace în monoterapie (doze zilnice de 60–90 mg) în HTA moderată. Are avantajul de a fi administrat în priză unică, datorită timpului de acțiune prelungit. În administrarea parenterală este eficient în urgențele hipertensive (vezi „Tratamentul urgențelor hipertensive").

În rezumat, inhibitorii adrenergici reprezintă o clasă heterogenă de substanțe antihipertensive, eficiente în monoterapie în HTA ușoară sau moderată sau, în asocieri medicamentoase și în HTA severă. Dozele uzuale sunt menționate în tabelul XXVII.

TABELUL XXVII

Preparate orale de inhibitori adrenergici și dozele uzuale

Medicament		*Doză/tb (mg)*	*Doză zilnică (mg)*
DCI	*Denumire comercială*		
Guanetidina	Ismelin	10–25	20–30
	Guanetidină	30	
Metil-dopa	Aldomet	250	750–1500
	Dopegyt	250	
	Presinol	200 și 500	
Clonidină	Clonidină	0,1 și 0,3	0,3–0,6
	Catapresan	0,15	
	Haemiton	0,075 și 0,3	
Guanfacină	Estulic	1 și 2	1–2
Rezerpină	Hiposerpil	0,25	
	Serpasil	0,25	0,25–0,50
Fenoxibenzamină	Dibenzyline	10	
Prazosin	Minipress	1, 2 și 5	10–15
	Adversuten	1 și 5	
	Alpress	1 și 5	
Terazosin	Hytrin	1, 2, 5 și 10	10
Propranolol	Propranolol	10 și 40	80–240
	Inderal	10 și 40	

Medicament		*Doză/tb (mg)*	*Doză zilnică (mg)*
DCI	*Denumire comercială*		
Alprenolol	Aptine	50	200–400
Oxprenolol	Trasicor	80	160
Pindolol	Visken	5 și 15	15–20
Sotalol	Sotalex	160	160
Nadolol	Corgard	80	40–80
Metoprolol	Beloc Lopresor	50 și 100 100	100–200
Atenolol	Tenormin	100	100–200
Acebutolol	Sectral	400	400–800
Labetalol	Albetol Trandate	200 100 și 200	300–400
Urapidil	Ebrantil	30; 60; 90	60–90

3. VASODILATATOARELE DIRECTE MUSCULOTROPE

Vasodilatatoarele musculotrope sunt printre primele antihipertensive introduse în tratamentul HTA, hidralazina fiind utilizată din 1953. Ele acționează direct pe vasele de rezistență producând relaxarea mușchiului neted arteriolar, efectul lor pe vasele de capacitanță fiind minim sau chiar absent. Ca urmare reduc semnificativ RVP și TA.

Vasodilatația periferică indusă determină stimularea receptorilor sino-aortici antrenând astfel procese compensatorii reflexe (tahicardie, creșterea DC), creșterea ARP (vasodilatația arteriolei aferente cu reducerea presiunii de perfuzie glomerulară), cu retenție hidrosalină secundară, fenomene care le limitează efectul hipotensor dacă sunt folosite în monoterapie (fig. 23). De aceea vasodilatatoarele directe necesită asocierea obligatorie cu diuretice și doze mici de betablocante.

Tipuri de droguri. *Dihidralazina* este cel mai vechi vasodilatator direct folosit. Vasodilatația pe care o determină nu este uniformă, fiind mai puternică la nivelul circulației coronariene, cerebrale, splanhnice și renale decât la nivel cutanat și muscular.

Biotransformarea drogului se face în special prin acetilare hepatică, viteza de acetilare depinzând de activitatea N-acetil transferazei hepatice care este

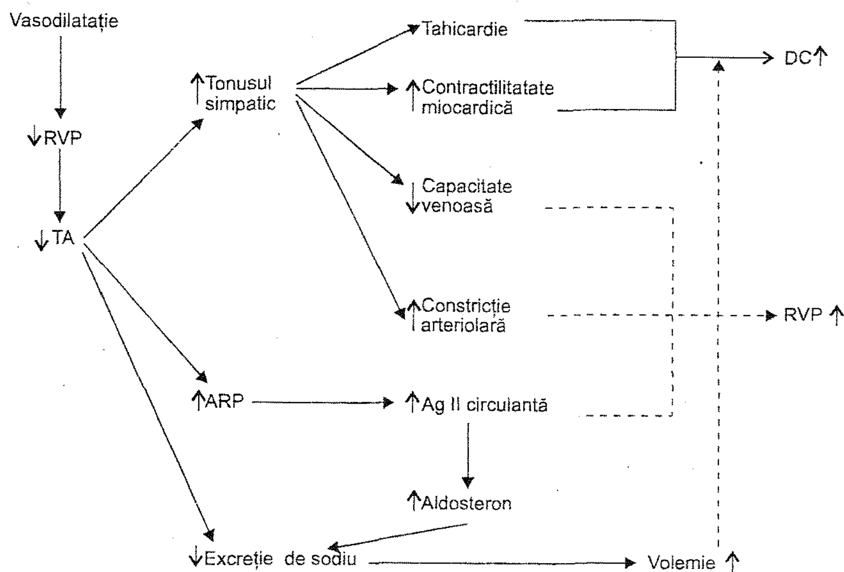


Fig. 23. – Acțiunile reflexe declanșate de vasodilatația periferică importantă.

genetic determinată. Ca urmare „acetilatorii lenți" necesită doze mai mici de dihidralazină și sunt mai expuși la efecte secundare specifice drogului (vezi tabelul XXVIII).

Endralazina spre deosebire de hidralazină nu se metabolizează prin acetilare, încât are efecte secundare mai mici.

Minoxidilul este vasodilatatorul direct cel mai puternic, fiind rezervat numai formelor severe de HTA, rezistente la alte medicamente antihipertensive.

În adminsitrare orală este cvasicomplet absorbit, apare în plasmă după aproximativ 30 minute atingând concentrația maximă într-o oră. Efectul hipotensor maxim se instalează după 4 ore de la administrare. Metabolizarea este în principal hepatică.

Dihidralazina, endralazina, minoxidilul sunt aproape în exclusivitate arteriolodilatatoare.

Diazoxidul este predominent arteriolodilatator și este folosit pe cale parenterală în tratamentul urgențelor hipertensive.

Nitroprusiatul de sodiu este arteriolo- și venodilatator în aceeași măsură, producând vasodilatație marcată, cu un răspuns variabil al DC. În caz de insuficiență cardiacă, nitroprusiatul de sodiu ameliorează debitul VS prin reducerea atât a postsarcinii cât și a presarcinii (prin diminuarea tonusului venos). Se folosește numai în tratamentul urgențelor hipertensive, în administrarea parenterală, efectul său hipotensor fiind brutal și instalându-se foarte rapid (în 1–2 minute) (vezi „Urgențele hipertensive").

Efectele secundare. O parte sunt determinate de vasodilatația periferică, fiind comune tuturor vasodilatatoarelor, iar altele sunt specifice fiecărui preparat (tabelul XXIX).

TABELUL XXIX

Efectele secundare ale vasodilatatoarelor

Drog	*Efecte secundare specifice*	*Efecte secundare comune*
Dihidralazina	Polinevrite (deficit de piridoxină) Fenomen lupic Anemie, leucopenie, trombocitopenie	Tahicardie Angină pectorală Retenție hidrosodată Cefalee Eritem facial Congestie nazală
Minoxidil	Hipertricoză Pericardită Retenție hidrosodată majoră	
Diazoxid	Greață, vărsături Hiperglicemie Hipotensiune severă Necroză în caz de injectare paravenoasă	
Nitroprusiat de sodiu	Intoxicație cu cianid sau tiocianați Hipotiroidie Acidoză metabolică Methemoglobinemie	

Dihidralazina, mai frecvent folosită, produce efecte secundare, în special fenomen lupic, polinevrite și discrazii sanguine, în cazul administrării prelungite și în doze zilnice relativi mari (peste 100 mg/zi), în special la persoanele „lent acetilatori". Asocierea sa cu un betablocant și un diuretic, permite contracararea fenomenelor secundare și reducerea dozelor terapeutice.

Efectele toxice ale nitroprusiatului de sodiu se întâlnesc la depășirea dozelor administrate, în special la persoanele cu disfuncție renală sau hepatică; ele apar ca urmare a formării de cianid liber, prin combinarea drogului cu grupul sulfhidril al eritrocitelor.

Indicații. Contraindicații. Vasodilatatoarele directe necesită asocierea obligatorie cu un betablocant și un diuretic, astfel că tripla asociere este rezervată HTA severe. Locul lor în terapie a fost preluat progresiv de blocantele de calciu.

Dihidralazina, în doze de 75–100 mg/zi se folosește mai ales în HTA cu afectare renală. Riscul de reacție lupică alături de lipsa de regresie a HVS, îi limitează indicațiile.

Minoxidilul, în doze progresiv crescând (10–15 mg/zi) se folosește numai în HTA refractară la altă medicație antihipertensivă, în treapta a IV-a de tratament.

Diazoxidul şi nitroprusiatul de sodiu au indicaţii speciale în urgenţele hipertensive, cu menţiunea că nitroprusiatul este drogul de elecţie în disecţia de aortă şi în IMA cu edem pulmonar acută şi HTA.

4. INHIBITORII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Sistemul hormonal R–Ag al cărui rol în patogeneza HTA este amplu documentată, poate fi interferat medicamentos pe patru căi (fig. 24):

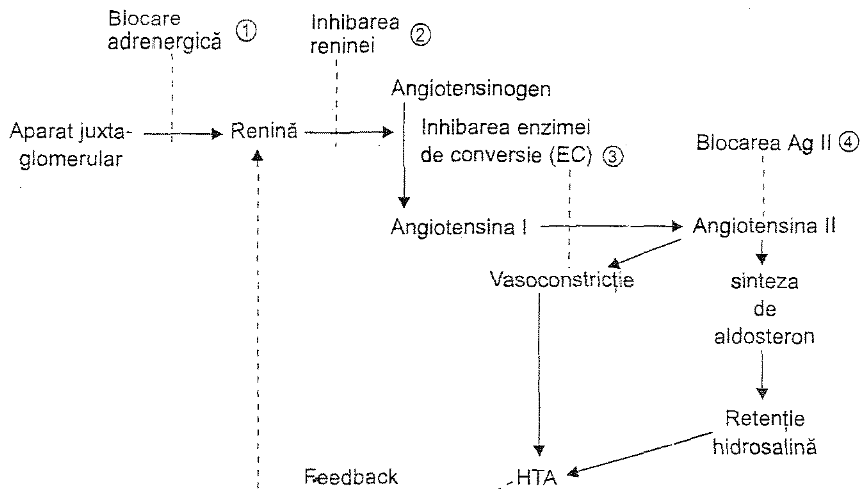


Fig. 24. – Reprezentarea schematică a celor patru locuri de acţiune a inhibitorilor sistemului R–Ag.

– inhibarea secreţiei de renină realizată de betablocante;
– inhibarea directă a reninei fie prin antagonişti specifici, fie prin imunizare pasivă sau activă cu producere de anticorpi policlonali antireninemici (studii în curs);
– inhibarea competitivă la nivel de receptori ai angiotensinei II (ex. saralazina, cu folosire limitată);
– inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (EC) şi blocarea formării de Ag II.

Dintre toţi inhibitorii sistemului R–Ag singurii care s-au impus în tratamentul HTA sunt *inhibitorii enzimei de conversie (IEC)*, primul preparat, captoprilul, fiind izolat în 1965 de Ferreira din veninul unei vipere braziliene.

Modul de acţiune al IEC. IEC au mecanisme de acţiune multiple (fig. 25); dintre toate, cel mai important este inhibarea sintezei de Ag II plasmatică urmată de vasodilataţie periferică şi reducerea RVP, dar şi de reducerea sintezei de aldosteron. IEC inhibă de asemenea şi producţia locală de Ag II în multiple ţesuturi, în mod special în miocard şi pereţii arterelor şi arteriolelor, ceea ce explică eficacitatea lor şi în HTA cu ARP scăzută.

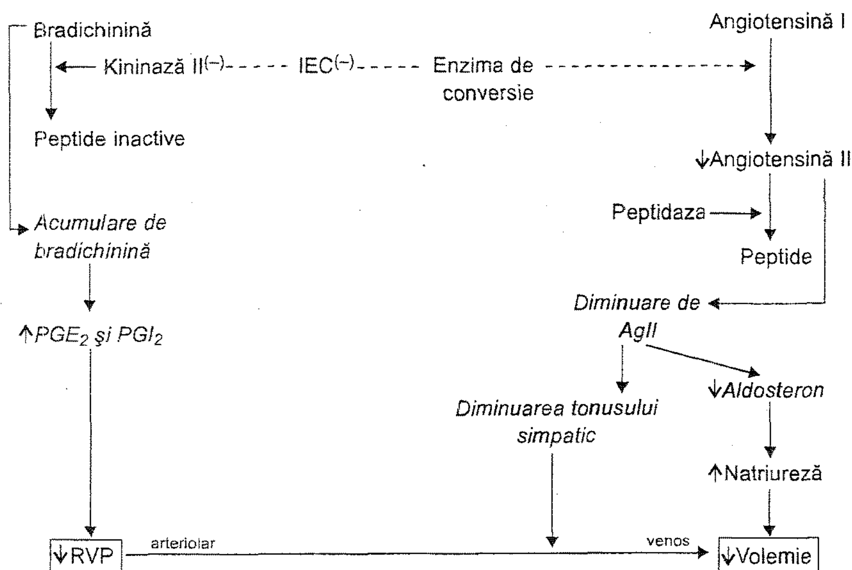


Fig. 25. – Mecanismele de acţiune ale IEC; - - - - - efect al IEC.

În mod secundar şi în special în HTA cu ARP normală sau redusă, acumularea de bradikinină şi de prostaglandine – ca urmare a acţiunii inhibitorii a EC asupra degradării bradikininei contribuie la acţiunea hipotensoare a IEC.

Spre deosebire de celelalte vasodilatatoare, IEC nu produc tahicardie reflexă, ceea ce sugerează interferarea cu reflexe circulatorii autonome nu atât prin diminuarea CA circulante cât prin modularea baroreflexelor. IEC pot să crească însă ARP datorită unui mecanism de feed back negativ declanşat de reducerea TA.

Administrarea prelungită de IEC are un efect natriuretic prin activarea mecanismelor intrarenale ce intervin în excreţia sodiului şi prin inhibarea secreţiei de aldosteron, dar această acţiune nu se menţine pe termen lung.

Rezumând, *IEC reduc TA prin multiple mecanisme:*

– inhibarea formării de Angiotensină II;

– inhibarea degradării de bradikinină cu rol vasodilatator;

– stimularea sintezei prostaglandinei E_2 cu rol vasodilatator şi diuretic;

– inhibarea eliberării de aldosteron;

– creşterea excreţiei de sodiu, via mecanismele intrarenale;

– la nivel central, reduc tonusul simpatic şi-l creşte pe cel parasimpatic, modulează baroreflexele şi scad producţia de ADH;

– la nivel periferic scad biosinteza şi eliberarea presinaptică a NE, cresc recaptarea NE şi reduc efectul postsinaptic al Ca.

La aceste mecanisme antihipertensive, se adaugă *capacitatea IEC de a induce regresia HVS şi a remodelării vasculare Ag II,* fiind cunoscută ca un factor mitogen miocardic şi la nivelul fibrei netede musculare vasculare.

Mecanismul intim de inhibare a EC constă în blocarea ionului de Zn care este situsul activ din structura EC, printr-o grupare sulfidril (–SH) sau carboxil conținută de substanța inhibitoare.

În funcție de prezența uneia dintre cele două grupări anionice care blochează situsul activ al EC și în funcție de existența stării de prodrog (care-i conferă o absorbție intestinală mai lentă și-i alungește perioada de acțiune, produsul activ fiind un metabolit al substanței inițiale) se cunosc multe tipuri de IEC (tabelul XXX).

Captoprilul și *enalaprilul* constituie cap de serie (prima generație) în grupul IEC cu gruparea – SH și respectiv cu gruparea carboxil. După aceste două substanțe cele două serii au fost dezvoltate în încercarea de a obține IEC cu efect maxim, durată lungă de acțiune și efecte secundare minime. Actualmente au fost propuse o multitudine de substanțe (vezi tabelul XXX) care se diferențiază prin existența sau nu de metaboliți activi, prin biodisponibilitate, prin tipul de excreție (hepatică sau renală), prin durata de acțiune.

TABELUL XXX

Tipuri de IEC structură chimică doze terapeutice

Medicament		*Prodrog*	*Grup-SH*	*Doză compr. mg*	*Doză/24 ore mg*
DCI	*Denumire comercială*				
Captopril	Capoten Captea Lopril	–	+	12, 5; 25 50; 25; 50	50–150 (2–3 prize)
Zofenopril		+	+	5	5–10
Alacepril		+	+	25	50–100
Enalapril	Renitec Enap	+	–	5; 20	20–40
Lizinopril	Zestril	–	–	5; 20	20
Perindopril	Conversyl Prestarium	+	–	4	4–8
Ramipril	Triatec	+	–	5	5–10
Qinapril	Acuitel Korec	+	–	4	6–20
Trandolapril	Odrik Gopten	+	–	2 0,5; 1; 2	2
Cilazapril	Justar	+	–	2,5; 5	2,5–20
Benazepril	Lotensin	+	–	5; 10	10–20

Efecte secundare. IEC sunt antihipertensivele cu cele mai puţine efecte secundare şi care nu modifică calitatea vieţii bolnavilor hipertensivi. Ele nu au efecte secundare pe sistemul nervos central sau efecte metabolice (pe homeostazia lipidică şi glucidică) şi nu reduc DC. Puţinele efecte adverse (tabelul XXXI) decurg din însăşi mecanismul lor de acţiune şi din structura chimică a preparatului, iar incidenţa lor depinde de doza utilizată şi de patologia asociată HTA.

TABELUL XXXI

Efectele secundare ale inhibitorilor enzimei de conversie

Dependente de efectul fiziologic	*Dependente de moleculă*
– Hipotensiune în HTA cu hiperreninemie – Hipotensiune la prima doză – Insuf. renală funcţională în caz de stenoză bilaterală de arteră renală sau diminuarea RFG de alte cauze – Hiperkaliemie prin hipoaldosteronism	– Rash tegumentar – Cefalee – Greaţă – Diaree – Proteinurie prin glomerulopatie membranoasă – Neutropenie – Disgeuzie – Tuse

Pentru a evita *hipotensiunea ortostatică frecventă la prima doză,* trebuie ca doza iniţială să fie mică (ex. captopril 12,5 mg, enalapril 2,5 mg), urmând ca în zilele următoare dozele să fie crescute progresiv.

Apariţia insuficienţei renale funcţionale la un bolnav cu hipoperfuzie renală bilaterală sau agravarea insuficienţei renale preexistente se explică prin perturbarea echilibrului dintre Ag II şi prostaglandine la nivel glomerular (fig. 26). În mod normal în cazul reducerii presiunii de perfuzie renală, presiunea de perfuzie glomerulară este menţinută prin vasoconstricţia arteriolei eferente indusă

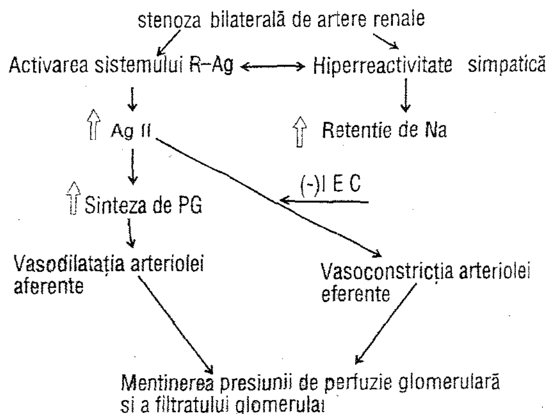


Fig. 26. – Riscul toxicităţii renale a IEC în stenoza bilaterală a arterelor renale sau stenoza pe rinichi unic.

de Ag II secretată în exces şi ai căror receptori sunt distribuiţi predominent postglomerular, precum şi prin vasodilataţia arteriolei aferente determinată de prostaglandina E_2. IEC, reducând concentraţia de Ag II, produc vasodilataţia şi a arteriolei eferente şi anulează acest mecanism compensator local. Instalarea insuficienţei renale este precipitată de asocierea IEC cu antiinflamatoare nesteroidiene care inhibă secreţia şi de prostaglandine.

Hiperkaliemia posibilă, datorită hipoaldosteronismului, poate fi combătută prin asocierea IEC cu diuretice tiazidice sau de ansă.

Tusea, relativ frecventă (aprox. 15%) are un mecanism neelucidat şi se întâlneşte în special la cardiacii trataţi. Dintre efectele secundare specifice IEC, cele mai multe par a fi determinate de gruparea SH deşi unele, chiar proteinuria şi neurotropenia au fost semnalate şi în timpul tratamentului cu enalapril.

Dar dacă se respectă posologia şi contraindicaţiile IEC, aceste efecte secundare au o incidenţă foarte mică.

Indicaţii şi contraindicaţii. IEC au devenit *grupa de medicamente antihipertensive cea mai larg utilizată.* Ei pot fi folosiţi ca *monoterapie* în HTA moderată *sau în asociere cu alte droguri* (diuretice, betablocante, blocanţi de calciu, inhibitori adrenergici cu acţiune centrală) pentru forme severe de HTA. IEC îşi găsesc astfel *indicaţii la toate formele de HTA, cu puţine excepţii:* HTA prin stenoză bilaterală de arteră renală; HTA în sarcină; HTA cu insuficienţă renală cronică avansată.

În HTA uşoară şi moderată, IEC pot reprezenta, în monoterapie, prima linie de tratament, cu rezultate bune şi foarte bune în peste 70% din cazuri. În HTA severe sau care nu răspund la terapia convenţională, IEC au un loc obligator, într-o asiciaţie de droguri. Unele indicaţii sunt însă de elecţie: HTA la diabetici, HTA cu insuficienţă cardiacă, HTA cu accidente coronariene acute (interferare cu procesul de remodelare cardiacă postinfarct), HTA cu HVS, HTA la vârstnici, HTA cu ARP crescută (în special prin stenoză unilaterală de arteră renală).

Este de aştepatat ca trialurile controlate, folosind IEC pe termen lung să dovedească scăderea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare la hipertensivii trataţi, aşa cum s-a dovedit reducerea mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare, inclusiv a evenimentelor coronariene, în insuficienţa cardiacă.

Respectându-se indicaţiile, dozele active şi contraindicaţiile, IEC rămân medicamentele antihipertensive cele mai eficiente, cu efectele secundare cele mai mici, care păstrează calitatea vieţii, dar şi cu costul cel mai ridicat.

5. BLOCANTELE DE CALCIU

Conceptul de antagonist sau blocant de calciu a fost introdus de Fleckenstein şi Godfraind la sfârşitul anilor '60. Folosiţi iniţial în tratamentul anginei pectorale şi al aritmiilor supraventriculare, blocanţii de calciu şi-au dovedit ulterior eficacitatea şi în tratamentul HTA.

În funcţie de structura chimică se cunosc *mai multe tipuri de blocanţi de calciu* (tabelul XXXII).

După experienţa clinică pozitivă cu verapamil, nifedipină şi diltiazem (prima generaţie) au fost sintetizate noi subtanţe în speranţa unei eficacităţi mai bune cu efecte secundare cât mai mici.

TABELUL XXXII

Clasificarea chimică a blocanților de calciu folosiți în tratamentul HTA

Clasa	*Prima generație*	*A doua generație*
Fenilalkilamine	Verapamil	Gallopamil Tiopamil Emopamil
Benzotiazepine	Diltiazem	Clentiazem
Dihidropiridine	Nifedipina	Nicardipina Nitrendipina Nisoldipina Isradipina Felodipina Amlodipina Nimodipina

Deşi au structură chimică diferită, blocantele de calciu au **mecanism de acțiune antihipertensiv comun**: inhibarea canalelor de calciu sarcolemale dependente de voltaj de la nivelul celulei musculare netede vasculare; unele dintre ele pot inhiba şi canalele receptor-dependente. Ca urmare scade concentrația intracelulară a calciului, diminuă semnalul calcic de cuplaj al procesului contracție/relaxare, precum şi celelalte răspunsuri celulare dependente de Ca. Astfel, la nivelul muşchiului neted vascular efectul blocantelor de calciu este vasodilatator, iar la nivel cardiac efectul este de reducere a inotropismului, a vitezei de conducere în joncțiunea atrioventriculară şi de bradicardizare (fig. 27).

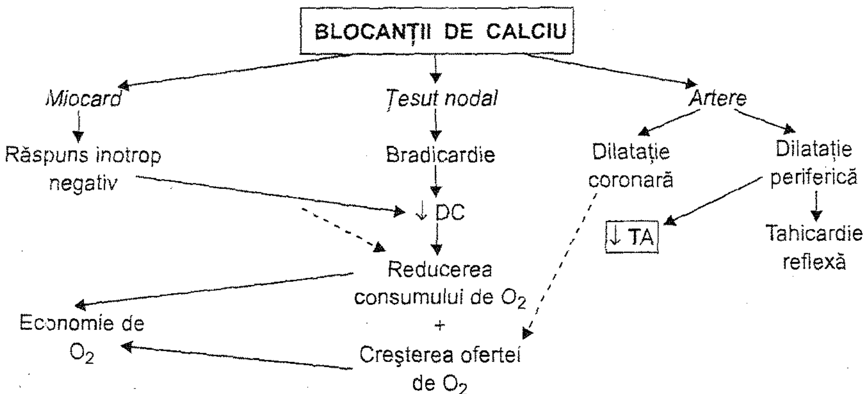


Fig. 27. – Efectele fiziologice ale blocanților de calciu.

Ca urmare a acțiunii lor la nivelul celular, blocantele de calciu au *efecte hemodinamice și cardiace multiple:*

– reducerea TA prin vasodilatația periferică indusă atât la nivelul macro- cât și microcirculației, efectul vasodilatator fiind predominent la nivel muscular, coronarian și cerebral și de intensitate mică la nivelul circulației renale și pulmonare. Efectul arteriolodilatator este predominent față de cel venodilatator;

– reducerea efectului presor mediat de CA endogene;

– inhibarea automatismului nodului sinoatrial și atrioventricular ca și a inotropismului, în special de către verapamil și mai puțin de diltiazem;

– efect cardioprotector prin coronarodilatație și reducerea inotropismului;

– efect natriuretic moderat pentru dihidropiridine, care cresc fluxul sanguin renal reducând rezistența vasculară intrarenală, cu efect selectiv asupra arteriolelor aferente.

În administrare acută, blocantele de calciu care determină vasodilatație periferică importantă (nifedipina) determină activarea baroreflexă cu stimulare simpatică și hipersecreție de renină; fenomenele se atenuează până la dispariția în administrare cronică, spre deosebire de vasodilatatoarele directe.

Intensitatea efectelor hemodinamice depinde de tipul de blocant de calciu (tabelul XXXIII). Astfel, substanțele din grupa nifedipinei sunt predominent vasodilatatoare periferice și coronarodilatatoare, în timp ce verapamilul are rol cardioprotector mai important. Unele dihidropiridine din generația a II-a, de tipul nicardipinei și felodipinei, produc vasodilatație intrarenală mai mare prin antagonizarea efectului renal al AgII și sunt astfel eficiente în IRA.

TABELUL XXXIII

Efectele hemodinamice ale blocanților de calciu în funcție de structura lor chimică

Efect hemodinamic	*Blocant de calciu*		
	Nifedipina	*Diltiazem*	*Verapamil*
Vasodilatație periferică	+++	+	++
Vasodilatație coronariană	+++	+++	++
Contractilitate miocardică	0	–	– –
Ritm cardiac	+	–	– –
Conducere atrioventriculară	0	–	– –

Diltiazemul are efecte hemodinamice intermediare fiind mai puțin vasodilatator decât nifedipina, dar cu efect inotrop mai mic decât verapamilul.

Datorită biodisponibilității reduse, blocanții de Ca din prima generație trebuie administrați în 2–3 prize pe zi, ceea ce reduce complianța la tratament. În prezent sunt sintetizate preparate retard cu eliberare prelungită. Cele mai eficiente sunt verapamil retard (cps. de 240 mg) și diltiazem retard (Tildiem de 200 și 300 mg) administrate în priză unică. Cele mai noi preparate de

dihidropiridine (felodipina, amlodipina) pot fi administrate, de asemenea, în priză unică. (Tabelul XXXIV).

TABELUL XXXIV

Câteva preparate orale şi dozele zilnice de blocanţi de calciu

BLOCANT DE CALCIU		*Doză/comprim. (mg)*	*Doză/24 ore (mg)*
DCI	*Denumire comercială*		
Verapamil	Isoptin Isoptin retard	40; 80; 120 240	120–240 240
Diltiazem	Diacordin Tildiem	60 60; 200; 300	180–240 200
Nifedipina	Nifedipina Corinfar Adalat Adalat retard	10 10; 20 20	 30–60 20–40
Nicardipină	Rydene	20	60
Felodipină	Plendil	5; 10	5–10
Amlodipină	Amlor	5	10–15

Efectele secundare ale blocanţilor de calciu (tabelul XXXV) decurg din mecanismul lor de acţiune, şi în parte de structura chimică. Importante sunt *efectul inotrop negativ,* şi *deprimarea conducerii atrioventriculare* (cu posibil bloc AV), induse în special de verapamil şi parţial de diltiazem. Aceste efecte sunt potenţate de asocierea cu betablocante, care este formal contraindicată (cel

TABELUL XXXV

Efectele secundare ale blocanţilor de calciu

Blocant de calciu	*Efecte secundare*
Nifedipină	– Eritem facial, cefalee, palpitaţii, vertij – Edeme periferice
Diltiazem	– Vertij, cefalee – Tulburări vizuale – Erupţii cutanate, dermatită exfoliativă – Edeme periferice – Tulburări gastrointestinale (rar)
Verapamil	– Constipaţie, greaţă – Tulburări de conducere atrioventriculare – Bradicardie sinusală – Precipitarea insuficienţei cardiace

puțin pentru verapamil). Verapamilul reduce cu 35% *clearance*-ul digoxinei și eliminarea sa renală, crescând riscul intoxicației digitalice. Nivelul digoxinemiei este dublat și de nitrendipină.

Indicații. Contraindicații. Datorită eficienței antihipertensive a efectelor adverse limitate, a lipsei de efecte adverse metabolice (inclusiv în homeostazia lipidică), a păstrării calității vieții, *blocantele de calciu sunt larg folosite în tratamentul HTA ușoare, moderate sau severe.* În *monoterapie,* blocanții de calciu administrați în doze uzuale (tabelul XXXVI) au eficiență comparabilă cu betablocantele și inhibitorii adrenergici centrali. În formele severe de HTA se pot asocia cu diuretice, inhibitori adrenergici (în special betablocante), IEC. *Efectul lor antiaterogenetic* dovedit experimental, ar putea să reprezinte un argument suplimentar pentru folosirea lor la grupe mari de hipertensivi.

Printre *indicațiile speciale ale blocanților de calciu* în HTA sunt de notat: HTA la persoane vâstnice; HTA asociată cu tahiaritmii ventriculare; HTA la persoane cu DZ; HTA asociată cu angină vasospastică (Prinzmetal), boli vasculare periferice sau afectare cerebrovasculară; HTA cu manifestări precoce de ateroscleroză; HTA cu ARP scăzut.

6. INHIBITORII RECEPTORILOR SEROTONINICI S_2

Singurul inhibitor al receptorilor serotoninici S_2 cu efect hipotensor este **Ketanserina**. Aceasta blochează specific și competitiv receptorii S_2 care mediază efectul vasoconstrictor al serotoninei la nivelul arterelor și al venulelor. Efectul inhibitor este mai puternic în periferie decât la nivelul SNC. Se realizează astfel arteriolodilatație și reducerea postsarcinii și parțial venodilatației cu reducerea presarcinii.

La *efectul antihipertensiv* al ketanserinei mai contribuie: inhibarea vasospasmului și agregării plachetare induse prin eliberarea de serotonină; inhibarea secreției de aldosteron prin acțiune directă pe zona glomerulară a corticosuprarenalei; posibil blocarea și a receptorilor alfa 1 postsinaptici.

Efectul antihipertensiv se instalează progresiv în 2–3 luni. Tratamentul se începe cu Ketanserină 40 mg/zi în 2 prize, doză ce poate fi dublată după 2 săptămâni.

Experiența cu inhibitori ai receptorilor serotoninici în HTA este limitată; ei par a fi la fel de eficace ca și inhibitorii adrenergici sau blocanții de Ca, cu care își poate cumula efectul.

Utilizarea Ketanserinei este recomandată în special în tratamentul HTA la vârstnici, în HTA ce urmează unui by-pass aortocoronarian (datorită efectului antiagregant plachetar) și în HTA asociată cu boli arteriale periferice.

Efectele secundare observate până acum sunt minore (uscăciunea mucoasei bucale, cefalee, somnolență). Alungirea intervalului QT a fost observată la doze maxime (80 mg/zi) utilizate pe o perioadă lungă. De aceea ketanserina este contraindicată în sindromul QT prelungit (idiopatic sau prin antiaritmice din clasele Ia, Ic și III).

7. ACTIVATORII CANALELOR DE POTASIU

Activatorii canalelor de potasiu (K) sunt reprezentaţi de: *cromakalim, nicorandil şi pracidil.* Despre ei există încă puţine date de farmacologie clinică în HTA.

Mecanismul prin care aceste substanţe realizează vasodilataţia constă în deschiderea unor noi canale de K, ceea ce realizează o hiperpolarizare a membranei celulelor musculare; hiperpolarizarea membranei determină închiderea canalelor membranare de Ca^{+2} urmată de reducerea cantităţii de Ca^{+2} intracelular şi relaxarea celulei musculare netede vasculare şi, deci, de vasodilataţie.

Efectul vasodilatator al activatorilor canalelor de K se manifestă atât la nivelul circulaţiei periferice, cât şi la nivelul circulaţiei regionale, şi în special a circulaţiei coronariene, ceea ce le conferă şi un efect cardioprotector.

Efectul antihipertensiv al nicorandilului sau cromakalimului, deşi nu există încă o experienţă clinică bogată, se apreciază că ar putea fi comparabil cu al blocantelor de calciu.

TACTICA TRATAMENTULUI ANTIHIPERTENSIV

Tactica tratamentului antihipertensiv a evoluat substanţial în ultimii ani, de când dispunem de un număr apreciabil de medicamente eficace şi larg disponibile. Periodic au fost elaborate de specialişti recomandări tactice de tratament (de exemplu „terapia de trepte") care au rămas valabile 4–5 ani şi care au fost înlocuite – pe baza experienţei – cu altele mai noi.

Un astfel de algoritm raţional (fig. 28) a fost elaborat relativ recent şi este aproape unanim acceptat.

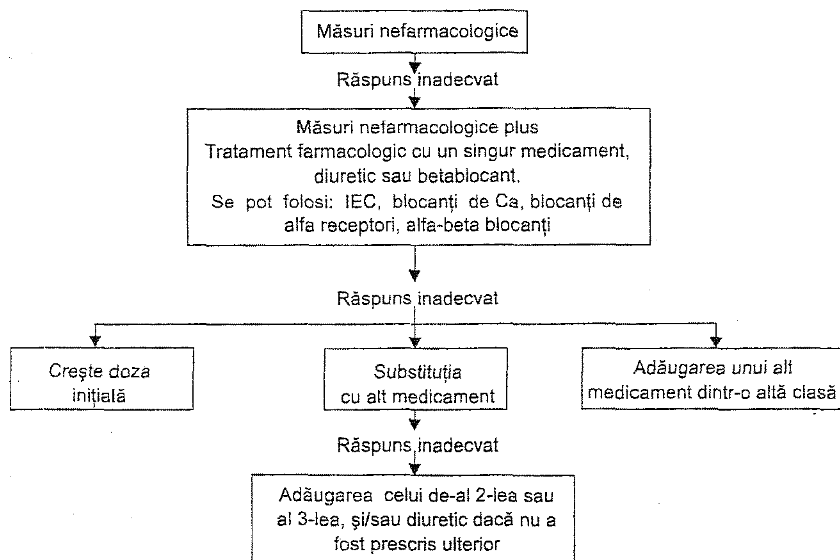


Fig. 28. – Algoritm de tratament al HTA (JNCV, 1993).

În tratamentul medicamentos al HTA – care este cel mai frecvent nedefinit în timp – *respectarea unor principii farmacologice este obligatorie*. Dintre acestea mai importante sunt:

– folosirea dozelor cele mai mici, eficace;

– dozele trebuie crescute progresiv, după ce a trecut un timp suficient pentru a li se dovedi efectul pe TA;

– asocierea medicamentelor antihipertensive rebuie să se facă încât acestea să-şi potenţeze efectele antihipertensive, fără să-şi cumuleze efectele secundare;

– trebuie evitate medicamente care au mecanisme de acţiune asemănătoare (ex: vasodilatatoare directe ca nifedipină, IEC cu betablocante) sau care au efecte secundare similare (ex: betablocante cu verapamil);

– lipsa de eficienţă a tratamentului trebuie să conducă la identificarea cauzelor de refractaritate, precum şi la recercetarea unor cauze secundare de HTA;

– fixarea dozelor optime pentru tratamentul HTA trebuie efectuată în condiţii de ambulator şi într-o perioadă de minim câteva luni; trebuie găsite, de asemenea, medicamentele eficace, cu administrare o dată sau de două ori pe zi pentru a creşte complianţa pacientului (cu excepţia cazurilor de HTA severă).

Tratamentul HTA trebuie să ţină seama nu numai de principii, dar şi *de factorii individuali ai fiecărui hipertensiv*. Aceşti factori pot fi uneori decisivi în alegerea tratamentului medicamentos; vârsta, bolile coexistente şi terapia lor, profilul metaboli (glicemie, colesterol, acid uric), prezenta sau absenţa factorilor de risc pentru boli cardiovasculare etc., pot influenţa selecţia medicamentelor.

Alegerea medicaţiei iniţiale şi în continuare trebuie de asemenea *să ţină seama de eficienţă*, în condiţiile unor efecte secundare cât mai mici şi tolerabile, uşurinţa de administrare, calitatea vieţii şi nu în ultimul rând de cost.

De regulă, în afara factorilor semnalaţi, în alegerea tacticii tratamentului antihipertensiv, sunt importanţi: nivele HTA şi gradul lor de severitate (stadiu): afectarea organelor ţintă şi prezenţa factorilor de risc pentru boli cardiovasculare.

În HTA uşoară şi moderată, ale cărei valori rămân peste 140–190 mmHg, după o perioadă de minim 3 luni de observare şi aplicarea măsurilor nonfarmacologice, se începe un tratament medicamentos, în special la persoanele cu afectarea organelor ţintă şi/sau prezenţa unor factori de risc majori. Dacă ultimele două condiţii sunt absente, mulţi cercetători nu recomandă tratament farmacologic decât în HTA cu valori persistente şi mai mari de 150/95 mmHg.

Terapia iniţială se începe cu unul din următoarele medicamente: diuretic, betablocant, IEC sau blocant de calciu. Diureticele şi betablocantele s-au dovedit – în trialurile clinice controlate – că reduc morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară, şi sunt recomandate ca prim drog în special în SUA.

Dozele de diuretic recomandate sunt relativ mici (hidroclortiazidă 25 mg/zi 5 zile/săpt. sau bumetanida). Posibilitatea apariţiei tulburărilor metabolice adverse (dislipidemie, hiperglicemie, hiperuricemie) sau a celor electrolitice (în special hipokaliemia cu risc de moarte subită), precum şi complianţa relativ redusă sunt elemente care limitează – în mod obiectiv – folosirea diureticelor (cel puţin tiazidice), ca prim drog în HTA.

De asemenea betablocantele, pentru a fi eficace, necesită doze relativ mari (de ex. atenolol 100 mg/zi, metoprolol 200 mg/zi, propranolol 160–240 mg/zi

etc.), cu efecte adverse, adesea notabile, inclusiv pe calitatea vieții. Dacă la acestea se adaugă efectele potențiale metabolice, rezultă o aderență pentru tratament relativ limitată. Betablocantele rămân însă de neînlocuit la persoanele tinere sau la hipertensivii cu infarct miocardic în antecedente și fără disfuncție miocardică.

Există tendința actuală, de a folosi ca alternativă la diuretice sau betablocante, un inhibitor de enzimă de conversie, nu numai pentru eficiență dar și pentru foarte bună toleranță. Dozele de început sunt mici (enalapril 10 mg/zi – în priză unică, sau captopril 75 mg/zi în 3 prize sau alt drog), dar pot fi crescute ulterior. De asemenea, mulți folosesc de la început un blocant de calciu (de ex: izoptin retard 240 mg/zi în prize mici sau nifedipină 30–60 mg/zi etc).

Eficacitatea celor 4 grupe de medicamente în HTA ușoară și moderată este similară: minim 50% normalizarea TA. Selecția pentru unul din aceste droguri se face ținând seama de numeroși factori individuali (vârstă, tulburări metabolice, afecțiuni asociate) și de efectele pe calitatea vieții.

Există situații mai rare, ca în monoterapie să se folosească inhibitori adrenergici centrali sau blocanți alfa la adrenergici. Efectele lor neutre metabolice sunt un avantaj în terapie, dar efectele lor secundare – adesea notabile – le limitează folosirea.

Dacă după 1–2 luni de tratament în monoterapie nu se obține un răspuns adecvat (vezi „obiectivele terapiei"), adică scăderea TA sub140–190 mmHg sau cât mai aproape de aceste cifre se pot lua în considerare 3 opțiuni:

– creșterea dozelor drogului folosit, până la valori maxime;
– înlocuirea drogului puțin eficace cu un altul din altă clasă;
– adăugarea unui al doilea medicament din altă clasă.

Prima eventualitate este mai puțin recomandată, creșterea maximă a dozelor însoțindu-se adesea de efecte adverse; celelalte două eventualități sunt egal corecte și pot furniza rezultate bune.

În condițiile opțiunii pentru o asociație de medicamente, se vor folosi la început doze mici pentru a evita însumarea efectelor secundare.

Dacă diureticul nu a fost primul medicament, el este de obicei al doilea medicament din asociere; în practică diureticele se combină cu orice antihipertensiv din altă clasă.

Asocierile de medicamente antihipertensive, posibile și eficace sunt multiple (tabelul XXXVI); mai folosite sunt: betablocante și diuretice; diuretice și IEC; blocanți de calciu și diuretice; blocanți alfa 1 adrenergici și diuretice; IEC și blocanți de calciu; diuretice plus inhibitori adrenergici centrali; alfablocante și betablocante.

Folosirea unor asocieri de antihipertensive, în doze adecvate realizează controlul HTA în aprox. 80% din cazuri; dacă se obțin valori ale TA mai mici sau egale cu 140/190 mmHg atunci dozele se reduc sau se poate trece la monoterapie.

În HTA severă, cu TAD≥115 mmHg și/sau TAS≥200 mmHg de obicei *se începe cu o asociație de 2 medicamente* (anterior semnalate), urmând ca după o perioadă de câteva săptămâni să se stabilească fie scăderea dozelor sau chiar monoterapie (dacă rezultatele au fost bune), fie creșterea dozelor – la doze maxime tolerabile (în raport cu efectele adverse).

La o parte din pacienții cu HTA severă sunt necesare asocieri de 3 medicamente, din clase diferite, pentru a controla HTA. În cazul HTA severe, afectarea organelor țintă poate fi decisivă pentru alegerea combinației de medicamente folosite. Dacă diureticul nu a intrat în schemele de tratament anterior, el trebuie obligator introdus, selecția diureticului făcându-se în raport cu starea funcțională renală (de preferat furosemid, indapamid). Asociațiile cele mai frecvent eficace și cu toleranța cea mai bună sunt: diuretice + IEC + + blocante de calciu; diuretice + IEC + inhibitori adrenergici centrali; diuretice + blocante alfa 1 adrenergice + betablocante. Sunt posibile și alte asociații, mai puțin obișnuite.

Tripla asociere, sau chiar quadrupla asociere, poate eșua în controlul HTA, la 5% din pacienți, aceștia intrând în grupa HTA refractare.

Pentru unele forme de HTA, se pot alege scheme de tratament diferite (vezi „Tratamentul HTA în condiții speciale").

Pentru orice tactică de tratament folosită, este necesară informarea și educația pacientului hipertensiv, care trebuie să cunoască natura bolii, obligativitatea participării sale în toate etapele stabilirii tratamentului și în urmărirea efectelor sale, caracterul practic nedefinit al măsurilor terapeutice. Impactul măsurilor terapeutice propuse asupra calității vieții bolnavului hipertensiv, sunt esențiale pentru aderența la tratament. Elementele care sunt majore pentru pacient și care pot fi influențate de unele clase de medicamente privesc: aptitudinile cognitive, tulburări ale somnului, simptome psihice, funcția sexuală, satisfacția vieții cotidiene. În selecția medicamentelor, aceste aspecte pot căpăta un rol determinant.

TABELUL XXXVI

Reguli de asociere ale medicamentelor antihipertensive

	Diuretice	*Inhibitori simpatici centrali*	*Beta-blocante*	*Vasodilatatoare directe*	*IEC*	*Blocante de Ca*	*Ketanserină*
Diuretice	0	+	+	+	+	±	+(*)
Inhibitori simpatici centrali	+	0	±	+	±	+	+
Betablocante	+	+	0	+	+	+	+(**)
Vasodilatatoare directe	+	+	+	0	±	±	+
IEC	+	+	±	±	0	+	+
Blocante de Ca	±	+	+	+	±	0	±(***)
Ketanserină	+	+	+(**)	+	+	+(***)	0

+ recomandată; ± posibilă dar de evitat: 0 fără obiect.
(*) cu condiția evitării hipokaliemiei
(**) cu condiția evitării antiaritmicelor din clasa IA, IC, și III (deci și Sotalolul)
(***) atenție la verapamil

TRATAMENTUL FORMELOR SPECIALE DE HTA

HTA juvenilă. Se admite unanim că HTA uşoară la copil şi adolescent trebuie să fie tratată numai prin măsuri nefarmacologice. Scăderea în greutate la copiii supraponderali şi reducerea aportului sodat pot normaliza TA.

Dacă măsurile nefarmacologice nu sunt suficiente şi dacă nu s-a identificat o cauză curabilă de HTA, atunci se poate începe tratamentul medicamentos. Drogurile folosite în general pentru adulţi sunt eficace şi la persoanele tinere, dar sunt de preferat betablocantele sau, în linia a doua, IEC sau blocante de calciu.

HTA uşoară sau moderată la copiii asimptomatici, nu constituie o interdicţie de participare la sporturi moderate (înot, ciclism etc.), exerciţiile fizice regulate putând favoriza dispariţia HTA.

HTA a vârstnicului. Scopul iniţial în tratamentul HTA la persoanele vârstnice este de a reduce TAS la mai puţin de 160 mm, la cei cu TAS≥180 mm Hg şi de a scădea nivelul presional cu 20 mm Hg, pentru cei la care TAS este între 160–179 mm Hg. Dacă aceste reduceri de TA sunt tolerabile, se pot încerca scăderi presionale suplimentare.

Modificarea stilului de viaţă, în primul rând regimul hiposodat şi reducerea greutăţii în caz de exces ponderal, constituie o măsură indispensabilă.

Introducerea medicaţiei antihipertensive trebuie făcută cu grijă: persoanele vârstnice sunt mai sensibile la depleţia de volum şi la inhibitorii simpatici (droguri alfa 1 blocante, clonidină, alfa metil dopa) decât persoanele tinere, din cauza diminuării sensibilităţii baroreceptorilor. Diureticele potente şi inhibitorii adrenergici pot induce hipotensiune ortostatică.

Ca medicament de primă intenţie se preferă un diuretic tiazidic, asociat eventual cu unul care economiseşte potasiu (după evaluarea funcţiei renale); diureticele sunt mai eficiente decât betablocantele la această vârstă, normalizând TA la aprox. 1/2 din bolnavi, dar ambele folosite în trialuri controlate – s-au dovedit a reduce morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. Mulţi practicieni însă nu prescriu betablocante în tratamentul HTA la vârstnici.

Ca alternativă la medicaţia diuretică se pot folosi în prima treaptă blocante de calciu, IEC sau ketanserină, care au avantajul de a prezerva autoreglarea circulatorie cerebrală. Dacă este nevoie de asocieri medicamentoase, se vor folosi doze iniţiale mici, care pot fi crescute progresiv, supraveghindu-se efectele secundare pe circulaţia cerebrală în funcţia renală. Asocierile de medicamente antihipertensive de la adult se întrebuinţează în general şi la vârstnici, evitându-se însă blocanţii alfa 1 receptori, labetalolul, inhibitorii simpatici centrali şi în parte betablocantele.

HTA la gravide. În HTA cronică la gravide se recurge la tratamentul medicamentos numai dacă TA diastolică este constant≥100 mm Hg sau la valori mai mici dacă pacienta asociază boli renale sau afectare de organe ţintă. Între medicamentele antihipertensive care se pot folosi în sarcină (tabelul XXXVII) inhibitorii adrenergici cu acţiune centrată sunt drogurile de elecţie. Diureticele trebuie evitate în sarcină datorită riscului de hipovolemie şi de reducere a volumului sanguin uteroplacentar; ele se folosesc cu prudenţă numai când există „hipersensibilitate la sare". Betablocantele nu trebuie prescrise în prima parte a sarcinii, deoarece se pot asocia cu hipotrofie fetală.

Medicamentele antihipertensive folosite în tratamentul HTA cronice în sarcină
(adaptat după Cunnigham, 1992)

Clasa de medicamente	*Medicament*	*Doze/24 ore (mg)*
Inhibitori adrenergici centrali	Metil dopa	500–750 mg
Betablocante	Atenolol Metoprolol	50–100 mg 100–200 mg
Alfa-betablocante	Labetalol	200–400 mg
Vasodilatatoare directe	Hidralazină	50–75 mg
Diuretice (numai în HTA cu hipersensibilitate la sare)	Hidroclortiazidă	25 mg de 2–3 ori pe săptămână

Dacă gravida era anterior tratată, medicația antihipertensivă trebuie continuată și în cursul sarcinii, cu excepția IEC care sunt contraindicați; ei pot determina insuficiență renală acută sau chiar moartea fătului.

În HTA ușoară sunt eficiente numai măsurile nefarmacologice (restricția sodată, evitarea creșterii ponderale excesive, repaus etc.).

O problemă specială în HTA cronică o constituie prevenția preeclampsiei. Restricția sodată, suplimentarea de calciu și chiar controlul TA nu par să aibă eficacitate deosebită. În schimb folosirea aspirinei în doze mici (aprox. 60 mg/24 ore) după a 12-a săptămână de sarcină pare să protejeze gravida atât împotriva vasoconstricției exagerate cât și a hipercoagulabilității, prin inhibarea producției de tomboxan.

Tratamentul preeclampsiei și al eclampsiei sunt prezentate la capitolul de „Urgențe hipertensive".

HTA asociată cu alte afecțiuni. a) *Diabetul zaharat* la un hipertensiv se prezintă ca o asociație patologică, cu risc maxim de complicații cardiovasculare și renale. Pentru acești pacienți, scopul tratamentului este de a reduce TA la valori de 130/85 mm Hg sau chiar mai puțin.

Modificarea stilului de viață (în special reducerea greutății în caz de obezitate, regimul hiposodat și hipolipidic etc.) este benefică pentru controlul hiperglicemiei, dislipidemiei și HTA.

În majoritatea cazurilor, la măsurile nefarmacologice trebuie adăugată medicație antihipertensivă, excluzându-se drogurile care accentuează tulburările metabolice din DZ sau potențează hipotensiunea ortostatică indusă de neuropatia diabetică (tabelul XXXVIII).

Blocantele de calciu fiind lipsite de efecte metabolice reprezintă medicația de elecție la diabeticii hipertensivi. Dacă există însă microproteinurie sau

suspiciune de nefropatie diabetică, se vor prescrie IEC – care au avantajul diminuării proteinuriei şi întârzierii deteriorării funcţiei renale (prin vasodilataţia arteriolei eferente şi reducerea presiunii de filtrare glomerulară).

TABELUL XXXVIII

Efectele secundare ale medicamentelor antihipertensive la diabetul zaharat

Medicament	*Efect secundar*
Diuretice – care nu economisesc K – care economisesc K	 Hipertrigliceridemie Hiperglicemie Hiperkaliemie
Inhibitori adrenergici sau periferici	Hipotensiune ortostatică
Betablocante	Dislipidemie Hiper- sau hipoglicemie Maschează semnele premonitorii ale hipoglicemiei
Vasodilatatoare directe	Hipotensiune ortostatică, angină pectorală sau decompensare cardiacă

Cu toate efectele lor secundare, diureticele, în special cele de ansă, sunt folosite însă pe scară largă în HTA asociată cu DZ, deoarece reduc capitalul sodic şi răspunsul presor la NE.

În sindromul X metabolic (vezi şi capitolul „Diabetul zaharat“) scăderea în greutate şi exerciţiile fizice regulate influenţează favorabil rezistenţa la insulină; IEC şi blocanţii alfa adrenergici descresc de asemenea rezistenţa la insulină.

b) *HTA cu insuficienţă renală.* În prezenţa unei insuficienţe renale, HTA este de cele mai multe ori indusă sau agravată de retenţia hidrosalină cu hipervolemia consecutivă. De aceea restricţia de sodiu şi tratamentul diuretic reprezintă alături de restricţia de proteine şi de fosfaţi, prima măsură terapeutică. Sunt recomandate pentru a realiza o diureză importantă diuretice de ansă, (furosemid, bumetanid, acid etacrinic sau indapamid) cel puţin când nivelul de creatinină serică depăşeşte 2 mg/dl. La valori ale *clearance*-ului glomerular sub 30 ml/min, diureticele tiazidice sunt ineficiente sau contraindicate.

De cele mai multe ori, la medicaţia diuretică trebuie asociate medicamente antihipertensive; blocantele de calciu, hidralazina, ketanserina, pot fi folosite în insuficienţa renală în deplină siguranţă. Utili se pot dovedi şi inhibitorii simpatici – care nu afectează circulaţia renală – dar ei trebuie administraţi în doze mai mici dacă metaboliţii lor se elimină pe cale renală.

IEC au efect benefic în IR secundară glomerulopatiei diabetice; folosirea lor însă în HTA asociată cu insuficienţă renală, poate precipita o insuficienţă renală acută sau induce o hiperkaliemie periculoasă. Prescrierea IEC în

insuficienţa renală este, astfel, de cele mai multe ori contraindicată, sau folosirea lor trebuie făcută cu extremă prudenţă.

Rezistenţa HTA la terapie, este relativ frecventă în insuficienţa renală; în aceste cazuri se vor prescrie doze mari de diuretice de ansă şi minoxidil. În stadiile avansate de insuficienţă renală, controlul adecvat al HTA poate fi obţinut numai prin dializă pe termen lung sau transplant renal.

c) *HTA cu insuficienţă cardiacă.* Controlul HTA ameliorează performanţa cardiacă, previne insuficienţa cardiacă şi reduce mortalitatea. Tratamentul HTA asociată cu insuficienţă cardiacă impune, pe lângă măsurile nefarmacologice, folosirea diureticelor de obicei asociate cu IEC. Tripla asociaţie: diuretice+digitală+IEC la pacienţii cu insuficienţă cardiacă reduce mortalitatea de cauză cardiovasculară, prin acţiune asupra factorilor cardiaci şi neurohumorali care intervin în insuficienţa cardiacă.

Ca alternativă terapeutică în tratamentul HTA cu insuficienţă cardiacă, pot fi folosiţi şi inhibitori adrenergici cu acţiune centrală, blocante alfa 1 adrenergice şi eventual blocanţi de calciu din grupa dihidropiridinelor.

d) *HTA cu boală coronariană activă* (angină pectorală, angină instabilă) beneficiază de tratament cu betablocante şi blocanţi de calciu. Dacă bolnavii prezintă şi aritmii, betablocantele şi varapamilul sunt de elecţie. La fel ca şi pentru pacienţii cu boală cerebrovasculară, HTA trebuie redusă progresiv, evitându-se episoadele hipotensive care pot compromite perfuzia miocardică.

În faza acută a IM, bolnavii hipertensivi pot fi trataţi de elecţie cu IEC, care pe lângă controlul TA, previn sau ameliorează remodelarea postinfarct. Mai mult, IEC care conţin grupul sulfidril au rol cardioprotector prin blocarea radicalilor liberi de oxigen, în parte responsabili de aritmiile de reperfuzie. În faza acută a IMA mai pot fi folosite betablocante, blocanţi de calciu (cu condiţia să nu existe disfuncţie miocardică), diuretice, iar în criza hipertensivă din IMA, vasodilatatoarele directe.

e) *În HTA la bolnavi cu probleme psihice* (depresie, anxietate) nu se vor prescrie inhibitori adrenergici cu acţiune centrală şi betablocante lipofile, de tipul propranololului şi metoprololului, care au efecte sedative importante sau determină insomnii şi halucinaţii. Rezerpina sau alfa metil dopa acţionează asupra sistemului extrapiramidal şi majorează tulburările neurologice din boala Parkinson.

La rândul său medicaţia antidepresivă poate interfera cu tratamentul antihipertensiv. Antidepresivele triciclice reduc eficacitatea inhibitorilor adrenergici centrali şi a guanetidinei, iar prin efect cumulat agravează hipotensiunea ortostatică. Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) pot induce o criză hipertensivă în caz de ingestie simultană a alimentelor conţinând tiramină (ex. brânzeturi fermentate).

f) *HTA şi boala obstructivă pulmonară sau astmul bronşic.* Inhibitorii enzimei de conversie, blocantele de calciu şi alfa 1 blocantele selective pot fi folosite în siguranţă la un bolnav cu BPOC.

Betablocantele neselective şi fără ASI sunt contraindicate în caz de bronhospasm persistent. Diureticele trebuie folosite cu prudenţă deoarece cresc vâscozitatea sputei. Uneori blocanţii de calciu pot produce sau agrava hipoxemia, prin vasodilataţie arterială pulmonară.

La rândul său medicaţia bronhodilatatoare poate influenţa în sens negativ TA. Astfel, simpatomimeticele şi metilxantinele au tendinţe de a creşte TA

sistolică dacă se folosesc în doze mari; în plus metilxantinele produc tahicardie şi sunt aritmogene. Corticosteroizii în doze mari, pe cale orală sau parenteral pot agrava, de asemenea, o HTA preexistentă.

V. REFRACTARITATEA LA TRATAMENTUL ANTIHIPERTENSIV

Cauza cea mai frecventă a rezistenței la tratament este neaderența bolnavilor la programul terapeutic propus. Există încă un număr mare de bolnavi hipertensivi (aprox. 50–75%) care nu respectă indicațiile medicului, fiind greu de convins să urmeze un tratament prelungit, costisitor uneori cu posologie complexă şi/sau efecte secundare neplăcute. În această situație este de fapt o *falsă rezistență* la tratament. În aceeaşi categorie se încadrează şi bolnavii cu inaccesibilitate la medicația antihipertensivă propusă sau chiar la asistență medicală.

Există însă şi o *refractaritate reală* la tratamentul antihipertensiv. HTA se consideră a fi rezistentă la tratament dacă la un bolnav care respectă indicațiile medicale corect prescrise TA nu scade sub 160/100 mm Hg în condițiile în care TA anterioară era ≥180/115 mm Hg sau dacă nu se normalizează, în condițiile în care TA anterioară era <180/115 mm Hg.

Cauzele refractarității la tratament sunt multiple (tabelul XXXIX).

TABELUL XXXIX

Cauzele rezistenței la tratamentul antihipertensiv

1. Cauze dependente de medicație
   a) Doze prea mici
   b) Combinații terapeutice inadecvate (ex. 2 inhibitori adrenergici cu mecanism central)
   c) Inactivare rapidă (ex. hidralazina)
   d) Absorbție incompletă datorită interferenței cu ingestia de alimente
   e) Interacțiune cu alte medicamente:
      - simpatomimetice
      - antidepresive
      - corticosteroizi
      - antiinflamatorii nesteroidiene
      - contraceptive orale
      - cocaină
      - ciclosporină
      - eritropoietină
2. Condiții asociate:
   a. Consum de alcool peste 20 g/zi
   b. Fumat
   c. Obezitate
3. HTA secundară:
   a. Insuficiență renală
   b. HTA renovasculară
   c. Feocromocitom
   d. Hiperaldosteronism primar
4. Supraîncărcare volemică:
   a. Tratament diuretic insuficient
   b. Ingestie excesivă de sare
   c. Retenție de lichide
   d. Afectare renală progresivă
5. Depleția de volum:
   a. Spoliere renală (ex. în nefropatiile interstițiale)
   b. Terapie diuretică agresivă

Cauza cea mai frecventă a lipsei de răspuns la tratament *o constituie supraîncărcarea volemică* apărută în condiţii variate. Depleţia volemică cronică poate avea aceleaşi efecte deoarece contracţia de volum intravascular se însoţeşte de hipersecreţie de CA şi de activarea sistemului R–Ag urmate de creşterea suplimentară a RVP.

Supradăugarea unui mecanism renovascular prin leziuni arteriosclerotice extensive agravează adesea evoluţia unei HTA, în special, la vârstnici.

Rezistenţa la tratamentul corect antihipertensiv este astăzi relativ rară; ea obligă mai întâi la identificarea cauzelor ce au condus la diminuarea răspunsului terapeutic şi apoi la îndepărtarea lor.

URGENŢELE HIPERTENSIVE

Urgenţele hipertensive acoperă o arie relativ mare de situaţii clinice, cu grade diferite de creştere a TA şi cu grade diferite de urgenţă terapeutică. (tabelul XL). Majoritatea autorilor consideră însă că urgenţa hipertensivă este un sindrom clinic caracterizat prin creşterea persistentă a TA diastolice peste 130 mm Hg şi eventual a TA sistolice peste 220 mm Hg şi care se însoţeşte frecvent, dar nu obligatoriu, de deteriorarea acută (în ore) a funcţiilor unuia sau mai multor organe ţintă. Această situaţie impune scăderea TA cât mai repede posibil pentru a proteja funcţia unui organ vital. Urgenţele hipertensive care îndeplinesc aceste criterii sunt: 1) encefalopatia hipertensivă; 2) HTA severă asociată cu accident cerebrovascular acut sau EPA sau IMA; 3) criza adrenergică; 4) anevrismul disecant de aortă; 5) eclampsia. Ele au mai fost denumite şi *„Hypertensive emergencies"*.

În altă grupă de situaţii clinice, valorile HTA sunt de asemenea severe, dar, afectarea organelor ţintă este inconstantă, astfel încât scăderea TA trebuie realizată relativ urgent dar nu foarte rapid (în mai multe ore sau chiar zile). În această grupă ar intra: 6) HTA malignă; 7) HTA asociată cu IVS sau angină instabilă; 8) HTA perioperatorie; 9) preeclampsia; ele au fost denumite şi *„Hypertensive urgencies"*, deşi potenţialul lor evolutiv spre afectarea organelor ţintă este extrem de mare şi imprevizibil fără tratament. Deosebirea între cele 2 tipuri de urgenţe hipertensive este astfel în bună parte semantică şi practică.

Unii autori folosesc şi termenul de „criză hipertensivă" care acoperă o parte din urgenţele hipertensive, şi în special encefalopatia hipertensivă şi HTA accelerată şi malignă. Termenul nu are o folosire largă şi pretează la unele confuzii.

Incidenţa urgenţelor hipertensive este relativ mică (aprox. 5% din întreaga populaţie hipertensivă). Aceasta depinde de: etiologia HTA, frecvenţa urgenţelor fiind mai mare în HTAE severă, HTA renovasculară şi renoparenchimatoasă, precum şi în feocromocitom; corectitudinea tratamentului antihipertensiv; coexistenţa HTA cu alţi factori de risc cardiovascular (ex. diabet zaharat, dislipidemie).

Gravitatea unei urgenţe hipertensive este influenţată de rapiditatea şi persistenţa creşterilor tensionale sistolo-diastolice, de nivelul TA şi de gradul şi extensia leziunilor vasculare, în special a celor de necroză fibrinoidă.

Factorii patogenici principali care precipită creşterile rapide şi severe ale TA sunt factorii neurogeni, hiperreactivitatea vasculară şi sistemul R–Ag.

1. ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVĂ

Encefalopatia hipertensivă reprezintă *un sindrom clinic* caracterizat prin manifestări neurologice, uneori dramatice: cefalee, confuzie, somnolență, agitație, tulburări de vedere până la pierderea vederii, convulsii generalizate, uneori stare comatoasă. Bolnavii pot prezenta grețuri sau vărsături de tip central prin hipertensiune intracraniană, dar nu manifestări neurologice de focar, persistente. De obicei encefalopatia hipertensivă apare în contextul unei HTA severe (cu valori ale minimei peste 120–130 mm Hg și variabile ale maximei), greu controlabile prin tratament sau chiar neglijată. Examenul obiectiv confirmă valorile mari și persistente ale TA, eventuală alterare a stării de conștiință (dar fără semne neurologice de focar) și modificări ale FO constând în hemoragii, exsudate sau edem papilar.

TABELUL XL

Clasificarea urgențelor hipertensive

1. Urgențe cerebrovasculare
   - Encefalopatia hipertensivă
   - Hemoragia intracerebrală
   - Hemoragia subarahnoidiană
   - Infarctul cerebral aterotrombotic cu HTA severă
2. Urgențe cardiovasculare
   - Disecția acută de aortă
   - Insuficiența ventriculară stângă acută
   - Sindroame coronariene acute
3. HTA cu evoluție accelerată și malignă
4. Criza de feocromocitom
5. Preeclampsia și eclampsia
6. Saltul tensional sever simptomatic apărut în:
   a. Supraîncărcarea volemică acută
   b. Întreruperea bruscă a tratamentului cu anumite medicamente antihipertensive
   c. HTA peroperatorie
   d. HTA postoperatorie
   e. Traumatisme cerebrale
   f. Folosirea inhibitorilor de monoaminooxidază (IMAO) concomitent cu tiramina

Incidența acestei urgențe hipertensive este de aprox. 1% la hipertensivii cu HTAE, dar crește în feocromocitom și HTA renovasculară.

Substratul fiziopatologic al encefalopatiei hipertensive este edemul cerebral difuz. La apariția acestuia concură două elemente distincte (fig. 29): unul funcțional care constă în dilatația excesivă a arteriolelor cerebrale și altul structural, de alterare a peretelui arteriolar cu creșterea secundară a permeabilității vasculare. Ambele procese sunt aproape în exclusivitate datorate creșterii TA, fără implicarea aparentă a sistemului R–Ag sau a mecanismelor hormonale.

Sistemul de autoreglare al circulației cerebrale menit să o protejeze de variațiile TA este dereglat la bolnavul hipertensiv față de individul normal cu deplasarea la dreapta a limitelor sale (de la valori ale TA medii de 60–120 mm Hg către 110–180 mm Hg). Astfel, creșteri persistente ale TA medii peste 180 mm Hg declanșează inițial vasoconstricție cerebrală, dar cu durată scurtă, după care apare rapid o vasodilatație difuză, generalizată. Ca urmare, fluxul sanguin

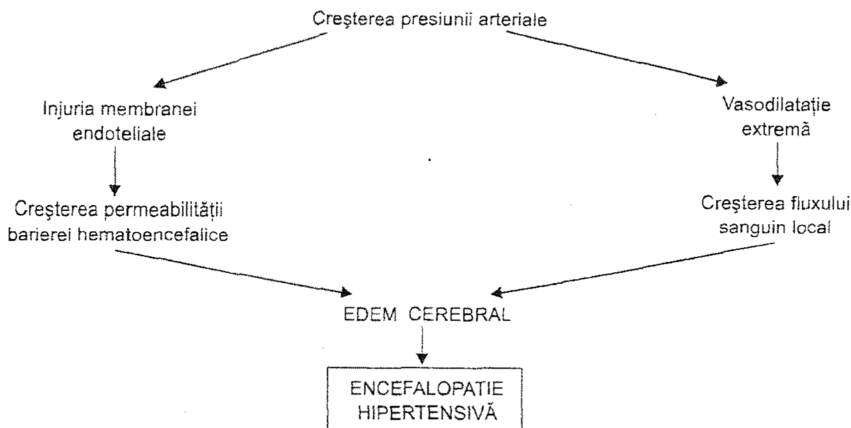


Fig. 29. – Schema patogeniei encefalopatiei hipertensive (după Kaplan).

cerebral hiperperfuzează creierul sub presiune mare, ceea ce determină transudarea de lichid în ţesutul perivascular cu edem cerebral consecutiv. Apariţia acestuia este favorizată şi de creşterea permeabilităţii endoteliale, la rându-i determinată de modificările vasculare induse de HTA. La persoanele anterior normotensive (ex. copii cu glomerulonefrită acută sau gravide) edemul cerebral poate să apară la creşteri mai mici ale TA (ex. 150/100 mm Hg), deoarece la aceşti bolnavi microcirculaţia cerebrală este indemnă şi neadaptată la creşteri cronice ale TA.

Netratată, encefalopatia hipertensivă *poate evolua spre comă şi moarte, fiind o mare urgenţă hipertensivă* şi impunând un tratament antihipertensiv parenteral (vezi „Tratamentul urgenţelor hipertensive), administrat însă cu prudenţă la bătrâni. La toţi bolnavii se evită inhibitorii adrenergici centrali, care au efect sedativ central, putând masca evoluţia stării de conştienţă a bolnavului, precum şi vasodilatatoarele directe, care pot accentua edemul cerebral.

2. ACCIDENTELE CEREBROVASCULARE

Accidentele cerebrovasculare au drept cauză majoră HTA, 2/3 din bolnavi fiind hipertensivi cu boală prost controlată. Riscul de AVC este direct corelat cu creşterea TA, în special a TA sistolice. Pe de altă parte pacienţii cu accidente cerebrovasculare care sunt văzuţi în primele ore de la debutul acestora, au o creştere tranzitorie a TA, care scade spontan în câteva zile. Responsabilitatea directă a HTA în producerea AVC actual şi controlul HTA în timpul unui AVC, reprezintă aspecte urgente care trebuie corect precizate.

Hemoragia intracerebrală şi subarahnoidiană apărute în HTA au un *mecanism patogenic comun:* ruptura peretelui vascular care prezintă modificări structurale induse de HTA, sub acţiunea unei presiuni arteriale persistent crescute.

În vasele arteriale cerebrale mari, inclusiv în poligonul Willis şi a ramurilor sale, HTA accelerează aterogeneza şi contribuie la dezvoltarea şi ruptura anevrismelor sacciforme, crescând riscul hemoragiei subarahnoidiene sau a infarctelor cerebrale mari. În schimb, în micile artere şi arteriole, în afara modificărilor de hipertrofie a mediei şi posibil de hiperplazie intimală, se dezvoltă modificări degenerative cu aspect de lipohialinoză, care se.asociază cu dezvoltarea de microanevrisme Charcot-Buchard. Acestea pot fi sursa infarctelor cerebrale lacunare sau ale hemoragiei intracerebrale. Cele 2 tipuri de accidente hemoragice cerebrale apar astfel pe leziuni diferite, dar atât în cazul microanevrismelor Charcot-Buchard, cât şi a anevrismelor sacciforme, vasele nu mai sunt protejate de autoreglare şi variaţiile presionale pot induce rupturi şi accidente hemoragice.

Manifestările clinice ale hemoragiei intracerebrale sau subarahnoidiene, sunt determinate de sediul, extensia hemoragiei şi momentul examinării bolnavului. Sunt prezente semne de deficit motor, eventual semne meningeale, alterări ale stării de conştiinţă etc., precum şi valori variabil crescute ale TA.

Infarctul cerebral aterotrombotic în cadrul HTA reprezintă o urgenţă hipertensivă numai în măsura în care creşterea tensională – de origine simpatică – care însoţeşte accidentul trombotic este excesivă. HTA acută astfel constituită poate să agraveze starea neurologică – fie prin agravarea edemului în zona de infarct, fie prin transformarea hemoragică a leziunii.

HTA uşoară (de ex. 160/110 mm Hg) nu se recomandă a fi tratate în special la pacienţii cu HTA cronică, la care reducerea TA la nivele „normale" poate provoca hipoperfuzie ca urmare a modificărilor în autoreglarea cerebrală.

Tratamentul HTA acute şi severe, trebuie să se facă cu prudenţă, urmărindu-se, ca în encefalopatia hipertensivă, reducerea progresivă a TA (în câteva ore) şi evitându-se administrarea de inhibitori adrenergici centrali şi vasodilatatoare directe. Nivelul TA diastolic nu trebuie redus sub 100 mm Hg, supraveghindu-se permanent evoluţia semnelor neurologice.

3. DISECŢIA ACUTĂ DE AORTĂ

Disecţia de aortă (vezi capitolul „Patologia aortei") reprezintă ruptura acută a intimei aortice, cel mai frecvent la nivelul unei plăci de aterom, care permite unei coloane de sânge să se infiltreze între intimă şi adeventice, distrugând media, pe o distanţă variabilă.

În disecţia acută, HTA intervine în mod direct, deoarece ruptura intimei poate fi declanşată de creşterea brutală şi severă a presiunii hidrostatice, dar şi în mod indirect, HTA fiind factorul de risc major al aterosclerozei.

În funcţie de localizarea şi extensia disecţiei aortice, simptomatologia poate fi foarte variată şi frecvent foarte gravă. Fără o intervenţie terapeutică promptă medicală (vezi „Tratamentul urgenţelor hipertensive") şi chirurgicală în special în disecţiile de tip I şi II (proximale) bolnavii pot deceda la interval de ore sau zile prin tamponadă cardiacă, şoc cardiogen, infarct miocardic prin extensia disecţiei pe arterele coronare etc. De aceea disecţia de aortă la un hipertensiv reprezintă una dintre cele mai severe urgenţe.

Tratamentul medical precede obligatoriu intervenţia chirurgicală sau rămâne ca singura indicaţie în disecţia de tip III (distală); acesta are ca obiectiv reducera marcată a TA (TA sistolică sub 130 mmHg), dar şi a debitului sistolic, pentru a combate progresiunea disecţiei. În disecţia de aortă se evită astfel medicaţia vasodilatatoare, singurul permis fiind nitroprusitatul de sodiu în combinaţie cu propranololul.

4. INSUFICIENŢA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Insuficienţa ventriculară stângă (IVS) acută, însoţită sau nu de EPA, este rareori determinată numai de creşteri tensionale importante. De cele mai multe ori IVS acută apare la hipertensivii cu HVS importantă, care asociază şi o formă de cardiopatie ischemică. Factorul miocardic pare a avea, de multe ori, un rol mai mare decât cel presional.

Insuficienţa ventriculară stângă acută în HTA *poate apărea prin afectarea predominentă a funcţiei diastolice,* în condiţiile creşterii tensionale, chiar dacă funcţia sistolică este conservată *sau prin alterarea funcţiei sistolice ventriculare.* Astfel, IVS acută la hipertensivi poate evolua pe cord de volum normal (dar cu HVS importantă) sau pe cord dilatat.

Incidenţa IVS acute la bolnavul hipertensiv creşte dacă acesta asociază şi alţi factori cu efect negativ asupra funcţiei sistolice şi/sau diastolice ventriculare ca de exemplu: ischemia miocardică (silenţioasă, angina instabilă, cicatrice de infarct miocardic); valvulopatii reumatismale sau degenerative; cardiomiopatii secundare (toxice, alcool, diabet zaharat etc.), aritmii persistente.

Manifestările clinice ale EPA hipertensiv sunt cele clasice, dar specifice sunt persistenţa valorilor tensionale ridicate – chiar în cazul reducerii semnelor de IVS –, eventuale elemente clinice de afectare a organelor ţintă sau istoric hipertensiv vechi. De notat că şi alte tipuri etiologice de EPA cardiogen se pot însoţi de creşteri importante ale TA, tranzitorii, în cursul reacţiei simpatice, dar TA tinde să revină la normal rapid, odată cu reducerea EPA, şi în absenţa medicaţiei antihipertensive.

Tratamentul IVS acute şi EPA hipertensiv, trebuie efectuat urgent, cu medicamente vasodilatatoare predominent venoase (nitroglicerină) sau cu acţiune mixtă (nitroprusiat de sodiu, diazoxid), combinate cu diuretice de ansă. În afara reducerii rapide a valorilor TA, tratamentul EPA este cel clasic.

5. ACCIDENTELE CORONARIENE ACUTE

Incidenţa sindroamelor coronariene acute (angină instabilă, infarct miocardic acut, moarte subită) este relativ crescută la bolnavii hipertensivi, îndeosebi la cei la care HTA evoluează cu cardiopatie hipertensivă.

Apariţia unui accident coronarian acut la un bolnav hipertensiv poate avea două cauze majore:

a) coexistenţa frecventă a HTA cu boala coronariană aterosclerotică, HTA fiind factor de risc major pentru apariţia aterosclerozei;

b) afectarea structurală şi funcţională a microcirculaţiei coronariene în cordul hipertrofiat exprimată prin leziuni vasculare specifice bolii hipertensive

care pot îmbrăca chiar aspectul unei boli ocluzive ale coronarelor intramiocardice. Mai intervin de asemenea: dezechilibrul dintre densitatea capilarelor coronariene și masa miocardică; reducerea rezervei coronariene în miocardul hipertrofiat; spasmul la nivelul microcirculației generat de sistemul local R–Ag.

Toți acești factori reduc aportul în O_2 la nivelul miocardului hipertrofiat în condițiile în care necesarul de oxigen este crescut datorită creșterii tensiunii sistolice parietale. O creștere acută și persistentă a valorilor tensionale majorează brusc tensiunea parietală sistolică agravând dezechilibrul dintre cererea și oferta în O_2 la nivelul miocardului astfel încât se creează condițiile apariției unei ischemii miocardice acute manifestată prin angină sau infarct miocardic acut (fig. 30). Zona cea mai vulnerabilă la ischemie este regiunea subendocardică deoarece aceasta reprezintă sediul hipertrofierii maxime cu toate consecințele acestui proces adaptativ. De aceea IMA la hipertensivi este frecvent subendocardic dar poate fi și transmural. Indiferent de localizare, IMA apărut în contextul unei crize hipertensive persistente la un bolnav anterior hipertensiv evoluează mai frecvent cu complicații severe: EPA, ruptură de sept sau perete liber ventricular, moarte subită de cauză aritmică.

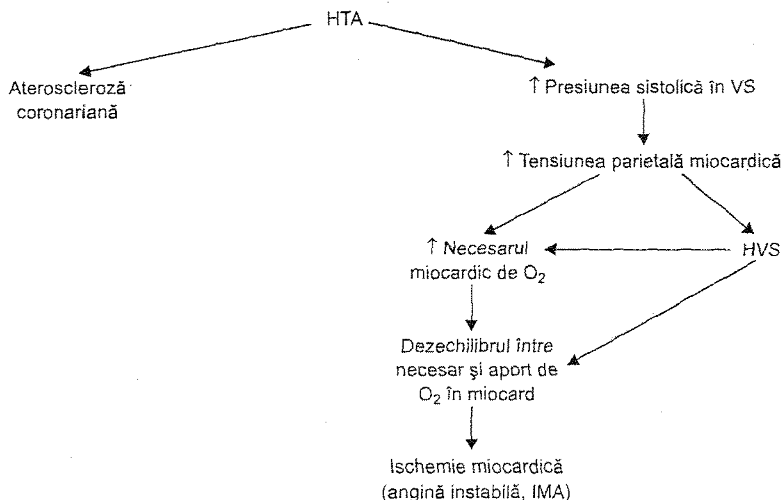


Fig. 30. – Patogenia ischemiei miocardice în HTA.

Reducerea valorilor tensionale constituie un obiectiv important în cazul unui accident coronarian acut la un hipertensiv, dar reducerea tensională trebuie făcută cu prudență pentru a nu reduce perfuzia coronară. Se evită folosirea medicamentelor antihipertensive care reduc inotropismul (ex. betablocantele) sau produc tahicardie importantă prin stimulare simpatică reflexă (ex. hidralazina, diazoxidul).

Între HTA și accidentul coronarian acut poate exista însă și o relație inversă; astfel, debutul hiperalgic al unui IMA poate precipita instalarea unei crize hipertensive întotdeauna în perioada de instalare a necrozei miocardice. Criza

hipertensivă de la debutul IMA se tratează cu aceleaşi tipuri de medicamente, dar numai dacă creşterea tensională este persistentă.

6. HTA CU EVOLUŢIE ACCELERATĂ ŞI MALIGNĂ

Hipertensiunea cu evoluţie accelerată şi malignă constituie alături de encefalopatie hipertensivă, prototipul urgenţei hipertensive. Deşi există criterii de separare între HTA cu evoluţie accelerată şi HTA malignă, în ultimul timp ele tind să se suprapună deoarece au etiologie, patogeneză şi prognostic pe termen scurt şi lung, aproape similare.

HTA cu evoluţie accelerată şi maligră *poate să complice diferite tipuri etiologice de HTA:* HTAE incorect tratată, în special la fumători; HTA renovasculară; HTA renoparenchimatoasă (în special în glomerulonefrita cronică şi pielonefrita cronică scleroatrofică); feocromocitom; HTA din sclerodermie şi unele vasculite sistemice (periaterita nodoasă).

Conform criteriilor de diagnostic OMS, *HTA cu evoluţie accelerată se defineşte prin*:

– TA diastolică ⩾ 130 mm Hg;
– exsudate, hemoragii (eventual edem papilar) la examenul FO;
– relativă rezistenţă la tratamentul antihipertensiv;
– insuficienţă renală progresivă;
– eventual insuficienţă cardiacă stângă sau globală;
– evoluţie rapidă a leziunilor histologice în organele ţintă.

Dacă la aceste criterii se adaugă: edem papilar, anemie hemolitică, microangiopatie, leziuni de necroză fibrinoidă la nivelul microcirculaţiei renale, cerebrale şi miocardice, atunci se vorbeşte de *HTA malignă*.

Fiziopatologia HTA accelerate sau maligne este dominată de modificările vasculare şi de creşterea extremă a valorilor presionale.

Leziunile vasculare sunt de tipul proliferării miointimale şi ale necrozei fibrinoide. Modificările de necroză fibrinoidă se dezvoltă acut, compromit suplimentar lumenul vaselor mici şi sunt responsabile de afectarea microcirculaţiei, în special la nivelul rinichiului şi creierului. Leziunile vasculare pe vasele mici constau în zone de spasm (probabil un fenomen autoreglator) şi de vasodilataţie (fenomen de supraîntindere). Leziunile endoteliale sunt de asemenea constante şi ele sunt urmate de intrarea fibrinei şi a altor componente plasmatice în spaţiul intercelular, însoţit de depunerea de fibrină, edem şi formare de trombus. Rezultatul este îngustarea extemă luminală care contribuie la producerea ischemiei în organele ţintă.

Modificările vasculare sunt produse de extrema creştere a nivelelor presionale, dar foarte probabil intervin şi modificările umorale ale factorilor vasoactivi (în special sistemul R–Ag). Particularităţile fiziopatologice întâlnite în HTA accelerată şi malignă, pot fi astfel rezumate:

– bilanţ sodic negativ, datorită natriurezei crescute prin hiperpresiune, tratamentului diuretic intens şi/sau a restricţiei totale de sare;

– hipovolemie şi DC scăzut;

– RVP foarte crescută, datorită concentraţiei plasmatice mari a factorilor vasoactivi (în special activarea sistemului R–Ag);

– modificări structurale microvasculare specifice care determină anemie hemolitică microangiopatică, eventual CID, afectare renală, cerebrală sau în alte teritorii.

Factorii de inițiere şi de progresiune a HTA malignă, de regulă acționează conjugat, producând modificări funcționale, umorale sau structurale care se potențează reciproc (fig. 31).

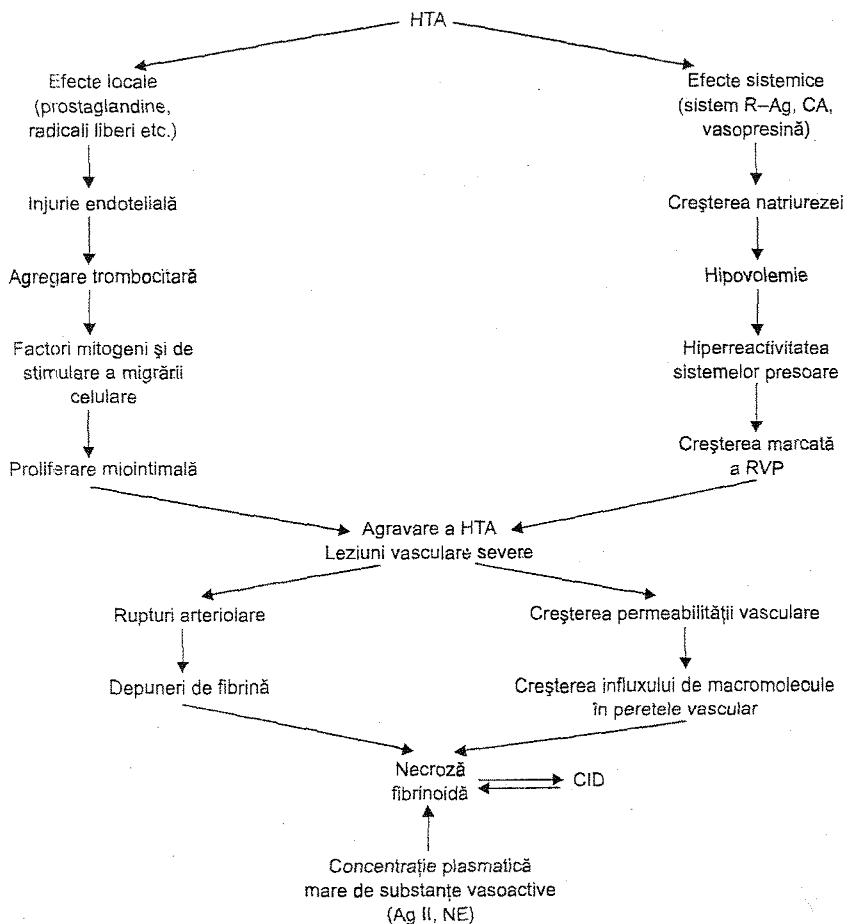


Fig. 31. – Schema fiziopatologică a inițierii şi progresiunii HTA maligne

Mecanismele patogenice complexe, implicate în HTA accelerată şi malignă, constituie argumente pentru folosirea unei medicații care să interfere aceste mecanisme, şi în primul rând medicație vasodilatatoare combinată cu alte două sau trei medicamente antihipertensive (treaptă III sau IV de tratament).

În toate situațiile, scăderea prin medicație a nivelelor excesive a presiunii arteriale trebuie realizată progresiv, pentru a nu afecta circulațiile regionale, în special în organele țintă.

7. CRIZA DE FEOCROMOCITOM

Creşterea paroxistică a TA la un bolnav cu feocromocitom poate să apară pe fond de normo- sau hipertensiune. Criza de feocromocitom poate fi provocată de diferite circumstanțe (vezi „HTA secundară"), printre care se află:

– stresul; anestezia şi angiografia, în special aortografia; administrarea de diferite substanțe farmacologice: histamină, nicotină, cafeină, betablocante, antidepresive triciclice; palparea regiunii lombare etc.

Manifestările clinice sunt zgomotoase (cefalee, transpirații, palpitații, anxietate), dar pot fi şi foarte grave şi complicate: aritmii severe, hemoragie cerebrală, angină pectorală severă, chiar IMA. Tratamentul hipertensiunii severe din feocromocitom trebuie efectuat prompt, pentru a elimina în primul rând riscul complicațiilor cerebrale sau cardiace. Medicamentul antihipertensiv de elecție este regitina.

8. PREECLAMPSIA ŞI ECLAMPSIA

Reprezintă mari urgențe la femeia gravidă datorită riscului uneori vital la care sunt expuşi în egală măsură mama şi fătul (vezi capitolul „HTA şi sarcina").

Reducerea TA în eclampsie se face de elecție cu hidralazină (vezi „Tratamentul urgențelor hipertensive") sau, la nevoie, metildopa şi Ketanserină.

Diureticul se evită sau se foloseşte cu prudență datorită riscului de hipovolemie şi ischemie uteroplacentară. Se vor evita, de asemenea, nitroprusiatul de sodiu (induce intoxicația cu cianid la făt), diazoxidul (poate determina hiperglicemie la copil) şi trimetafanul (trece bariera uteroplacentară).

Convulsiile, dacă sunt prezente, se tratează cu sulfat de magneziu 1 g i.v. în prize repetate la interval de câteva ore până la o doză maximă de 6–8 g/24 ore sau diazepam 10 mg i.v. până la o doză maximă de 60 mg în 24 ore.

9. SALTUL TENSIONAL SEVER SIMPTOMATIC

Se caracterizează prin creşterea persistentă a valorilor tensionale, nereversibile spontan, care nu se acompaniază de la început de deteriorarea funcțiilor organelor țintă. El nu reprezintă o urgență hipertensivă reală, decât dacă evoluează la bolnavi cu afectare cardiovasculară anterioară sau dacă sunt prezente condiții neurogene, umorale etc. de stimulare a factorilor presori.

Bolnavii au simptomatologie polimorfă şi adesea nespecifică: cefalee intensă, anxietate, algii toracice, palpitații, epistaxis, eventual sângerări pe liniile de sutură recentă.

Saltul tensional poate să apară în diferite circumstanțe clinice.

Factorii patogenici implicați în creșterea acută a TA sunt variabili în funcție de condițiile clinico-patogenice particulare: hipercatecolaminemie în stresul prelungit; hipervolemii acute; creșterea retenției de sodiu prin întreruperea regimului hiposodat și/sau aport excesiv de sare; hiperreactivitate simpatică la întreruperea bruscă a tratamentului cu anumite medicamente antihipertensive (clonidină, metildopa, betablocante).

Se realizează astfel două profiluri fiziopatologice care se pot asocia: hipervolemie severă cu creșterea DC sau vasoconstricție arteriolară importantă.

a) *Hipervolemiile acute* pot să apară: în cursul unor boli renale (ex. glomerulonefrita difuză acută, insuficiența renală acută sau cronică), în caz de nerespectare a regimului alimentar hiposodat cumulat și cu întreruperea tratamentului diuretic, iatrogen prin perfuzarea necontrolată a bolnavului hipertensiv cu soluții cristaloide în cantitate mare sau cu manitol. Creșterea tensională este moderată și progresivă și se poate însoți de semne de IVS acută sau chiar EPA.

b) *Întreruperea bruscă a administrării de clonidină*, sau mai rar de alți inhibitori adrenergici centrali (alfametildopa, guanfacina), se însoțește adesea de creștere tensională simptomatică, uneori severă.

Fenomenul de „rebound" la clonidină poate să apară din primele 18–24 ore până la câteva zile de la întreruperea bruscă a administrării, și se datorează defrenării simpatice bruște cu creșterea brutală a fluxului simpatic central și a concentrației de CA. Ca urmare crește brusc RVP, realizând valori tensionale superioare celor anterioare tratamentului. Saltul tensional apare mai frecvent și este de amploare mai mare dacă clonidina a fost asociată cu un betablocant, deoarece la defrenare simpatică se adaugă deblocarea bruscă a betareceptorilor care devin hiperreactivi.

c) *Saltul tensional peroperator*. Modificările tensionale peroperatorii relativ frecvente, chiar și la persoane normotensive, sunt determinate de: agenții anestezici, răspunsurile neuroendocrine la narcoză, stimulii niciceptivi peroperatori care acționează asupra sistemului nervos simpatic, precum și de condițiile de încărcare volemică.

În timpul actului operator însă, stimulii nociceptivi provocați de intubația traheală, de mobilizarea mezourilor, determină o hiperreactivitate simpatică tradusă printr-o creștere marcată a nivelului plasmatic de NE. Aceasta poate determina o vasoconstricție arteriolară rapidă și brutală tradusă prin accese hipertensive.

Întrucât bolnavul hipertensiv cronic are o reactivitate vasculară crescută și o reducere a sensibilității arcului baroreflex, el poate prezenta mai frecvent și mai ușor accese hipertensive în timpul actului chirurgical.

Incidența saltului tensional peroperator la hipertensivi crește dacă nu se asigură o analgezie bună, dacă bolnavul hipertensiv este perfuzat cu cantități mari de lichide, disproporționat cu pierderile și dacă s-a întrerupt brusc medicația antihipertensivă (de ex. betablocante).

d) *Saltul tensional postoperator* este mai frecvent decât cel peroperator și poate expune bolnavul la complicații severe cardiovasculare. El apare precoce postoperator, în primele ore după intervenție. Incidența variază cu tipul de intervenție (mai mare în chirurgia coronarelor și cea carotidiană), cu vârsta și antecedentele bolnavului.

Factorii care induc puseele hipertensive postoperatorii sunt:

– vasoconstricția arteriolară provocată de hiperreactivitatea adrenergică secundară stimulării nociceptive i.v.,

– creșterea întoarcerii venoase, secundară pe de o parte dispariției vasoplegiei indusă de anestezice, iar pe de altă parte redistribuției lichidiene care se produce imediat după detubarea bolnavului; hipervolemia iatrogenă poate majora întoarcerea venoasă;

– lezarea chirurgicală a sinusului carotidian în timpul endarteriectomiei (HTA zisă de defrenare);

– ineficiența tratamentului antihipertensiv datorită timpului de înjumătățire relativ scurt al unor medicamente hipotensoare și a opririi nejustificate a acestora în preziua intervenției.

Consecințele saltului tensional postoperator pot varia de la hemoragii pe liniile de sutură, favorizând apariția hematoamelor locale, până la ischemia miocardică acută, aritmii, EPA, inclusiv hemoragie cerebrală. De aceea saltul tensional postoperator trebuie prompt tratat.

Pentru prevenția crizei hipertensive postoperatorii, în special în chirurgia coronarelor, o mare atenție trebuie să se acorde „trezirii" bolnavului. Sedarea bolnavului cu preparate de tip morfinic, imediat după detubare, atenuează modificările hemodinamice și metabolice caracteristice perioadei de trezire.

e) *Traumatismele cerebrale* pot genera salt tensional datorită lezării centrilor nervoși vegetativi superiori care intervin în reglarea TA sau prin hipertensiunea intracraniană pe care o induce.

f) *Administrarea IMAO* (izocarbazină, tranicipramină, fenelzină, pargilină etc.) în același timp cu alimente care conțin multă tiramină (brânză Camembert, shery, bere, heringi etc.) sau Levodopa, poate determina o criză hipertensivă ce mimează criza de feocromocitom; mecanismul hepertensiv este adrenergic și tratamentul său este similar cu cel al „rebound"-ului după clonidină.

TRATAMENTUL URGENȚELOR HIPERTENSIVE

Orice bolnav cu urgență hipertensivă trebuie internat, repausul la pat fiind obligatoriu. În fucție de gravitatea sindromului clinic internarea se face chiar într-o secție de terapie intensivă cardiacă.

Înainte de instituirea tratamentului antihipertensiv se impune *evaluarea corectă a bolnavului* (tabelul XLI) pentru a diagnostica tipul urgenței hipertensive, pentru aprecierea statusului cardiac, neurologic și renal, precum și pentru identificarea altor afecțiuni ce ar putea agrava efectele HTA, sau interfera cu medicația hipotensoare.

Tratamentul se poate începe înainte de a avea rezultatele de la toate investigațiile de laborator dacă bolnavul prezintă semne clinice de afectare severă a organelor țintă.

Tratarea unei urgențe hipertensive trebuie să respecte câteva principii:

a) reducerea TA se va face progresiv și nu abrupt până la valori ale TA diastolice în jur de 100–110 mm Hg; normo- sau hipotensiunea obținute rapid sunt mai periculoase decât HTA cu valori moderate, datorită ischemiei tisulare pe care o pot induce;

TABELUL XLI

Evaluarea inițială a bolnavului cu urgență hipertensivă

Istoric:
- Tipul etiologic al HTA, vechimea ei și ultimul tratament antihipertensiv
- Ingestia de agenți presori: ex. simpatomimetice
- Simptome evocatoare de afectare cerebrală, cardiacă sau vizuală

Examen clinic (în afara măsurării TA):
- Examenul fundului de ochi
- Examen neurologic
- Status cardiopulmonar
- Aprecierea volumului lichidian al organismului (prezența edemelor, a revărsatelor lichidiene în seroase)

Examen de laborator:
- Hemogramă
- Determinarea concentrației plasmatice de uree, creatinină, glucoză, electroliți
- Examen de urină, inclusiv concentrația urinară a metanefrinei
- Electrocardiogramă
- Examen radiologic cardiopulmonar

b) bolnavii cu salt tensional sever dar fără manifestări neurologice sau cardiace, vor fi tratați inițial cu medicamente antihipertensive orale (ex. nifedipină per lingual 10 sau 20 mg sau captopril oral sau per lingual 25 mg, la care se pot asocia clonidină câte 0,1 mg la 2–3 ore sau chiar la 1 oră până la reducerea progresivă dar semnificativă a TA);

c) se va evita asocierea parenterală a unui medicament vasodilatator cu un betablocant sau cu alt medicament care previne stimularea simpatică reflexă, deoarece asocierea poate reduce mult DC și expune la hipotensiune. Excepție face disecția de aortă unde această asociere este de elecție. În plus betablocantele administrate intravenos determină vasoconstricție cerebrală contribuind la reducerea fluxului sanguin cerebral;

d) în caz de hipertensiune intracraniană se contraindică folosirea vasodilatatoarelor directe, datorită vasodilatației cerebrale pe care o induc;

e) o atenție particulară trebuie acordată bolnavilor cu boli cerebrovasculare anterioare (infarct cerebral sau atac ischemic tranzitoriu), deoarece aceștia sunt cei mai vulnerabili la reducerea brutală a TA.

Pentru tratamentul urgențelor hipertensive dispunem actualmente de un număr mare de medicamente (tabelele XLII și XLIII) *în marea lor majoritate putând fi administrate intravenos.* Nifedipina și captoprilul pot fi eficiente și în administrare per linguală și se folosesc în saltul tensional simplu (tabelul XLV).

O mențiune specială merită Raunervilul (rezerpina), care se administrează intramuscular dar care are debut tardiv al acțiunii antihipertensive (30–45 minute), timp în care nu trebuie să se asocieze și altă medicație antihipertensivă agresivă care crește riscul unei hipotensiuni severe ulterioare.

Algerea unuia sau altuia dintre medicamentele antihipertensive trebuie să se facă în funcție de tipul urgenței hipertensive deoarece există indicații și contraindicații specifice pentru fiecare urgență (tabelul XLVI).

TABELUL XLII

Medicamente antihipertensive folosite în urgențe hipertensive

Medicament	*Cale de administrare*	*Doză (mg)*	*Activitate*			*Efecte secundare imediate*	*Indicații specifice*	*Contraindicații specifice*
			Debutul acțiunii (min)	*Vârf de activitate*	*Durată totală*			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Furosemid	i.v.; i.m.	60–180 mg				Surditate tranzitorie	Hipervolemie, IVS, EPA	Hipovolemie
Clonidină (Catapresan)	i.v.; i.m.	0,15–0,3 mg în 5 min	15–30		1–4 ore	Sedare, creștere paradoxală, de scurtă durată, a TA în administrare i.v. Hipotensiune		Encefalopatie hipertensivă și celelalte urgențe cerebrovasculare
Alfa metil dopa (Aldomet Dopegyt)	i.v.	250–500 mg în 10–20 min	15–30		6–12 ore	Hipotensiune ortostatică; sedare		„
Rezerpina (Raunervil)	i.m.	2,5–5 mg	30–45		6–12 ore	sedare		Urgențe cerebrovasculare eclampsie
Urapidil	i.v.	2,5–50 mg în 10 min, apoi 100 mg/oră	10–20		1–4 ore		Salt tensional postoperator EPA	
Fentolamină (Regitină)	i.v.	1–5 mg la fiecare 5 min sau 0,2–0,5 mg/min	1–2	1–5	10–60 min	Tahicardie Eritem facial	Feocromocitom „Rebound" la clonidină sau crize adrenergice	
Trimetafan (Arfonad)	i.v.	0,5–1 mg/min				Pareză intestinală și vezicală	Disecție de aortă Urgențe cerebrovasculare	Eclampsie Salt tensional postoperator
Propranolol	i.v.	1–5 mg apoi 3 mg/oră	1–2	3–5		Efecte secundare ale betablocantelor	Rebound la clonidină Disecție de aortă în asociere cu vasodilatatoare	Contraindicațiile betablocantelor Urgențe cerebrovasculare

TABELUL XLII *(continuare)*

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Labetalol	i.v.	20 mg bolus la 10 min apoi 2 mg/min (doză maximă 80–100 mg)	5–10	10–15	6–18 ore	Bradicardie Hipotensiune ortostatică	Anevrism disecant. Salt tensional peroperator AVC Eclampsie, IMA	Insuf. cardiacă Bloc AV
Nitroprusiat de sodiu (Nipride Nitropress)	i.v.	1–10 g/kg/min	Instantaneu	1–2	10 min	Hipotensiune, greață, vărsături. Intoxicație cu Methemoglobină. Tulburări psihice	EPA, Disecție de aortă (cu betalocante) Encefalopatie hipertensivă	Imposibilitate de monitorizare permanentă a TA AVC
Nitroglicerină	i.v.	20–100 μg/min	2–5		15 min	Cefalee, hipotensiune, tahicardie	EPA Salt tensional peroperator	Hipertensiune intracraniană
Diazoxide	i.v.	50–100 mg bolus repetat sau 15–30 mg/min	1–5	2–5	4–12 ore	Hipotensiune brutală Hiperglicemie Greață Risc de oprire a travaliului Tahicardie	Encefalopatie hipertensivă	AVC Disecție de Ao
Hidralazină (Apraesoline)	i.v. i.m.	10–20 mg 10–50 mg	10–30	20–40	3–8 ore	Tahicardie Cefalee Hipotensiune Eritem facial	Eclampsie	Anevrism de Ao Hipertensiune intracraniană
Nicardipină	i.v.	1 mg/min 10 min, apoi 5–10 mg/oră	5–10			Tahicardie Cefalee Flebite locale	Toate urgențele hipertensive	
Nifedipină	subling.	10–20 mg	10	1–2 ore	6 ore	Cefalee Eritem facial	Salt tensional	
Enalapril (Vasotec)	i.v.	1,25–5 mg la 6 ore	15			Hipotensiune în HTA cu hiperreninemie	EPA, IMA	
Ketanserină	i.v.	10 mg	10			Hipotensiune severă	Chirurgie cardiacă Eclampsie	

EPA – edem pulmonar acut
IMA – infarct miocardic acut
IVS – insuficiență ventriculară stângă

Tratamentul antihipertensiv în funcție de tipul urgențelor hipertensive

Urgență hipertensivă	*Medicament preferat*	*Medicament de evitat (motivul de evitare)*
Encefalopatie hipertensivă	Nitroprusiat Trimetafan Diazoxid Nicardipină	Rezerpină (sedare) Clonidină (sedare) Metildopa (sedare) Hidralazină (accentuarea vasodilatației cerebrale)
HTA malignă	Labetalol Hidralazină Nitroprusiat de sodiu	
Accident vascular cerebral	Trimetafan Nicardipină Labetalol	Metildopa (sedare) Rezerpină (sedare) Clonidină (sedare) Hidralazină, Diazoxid (accentuează hipertensiunea intracraniană)
Insuficiență ventriculară stg. acută	Nitroprusiat Nitroglicerină Urapidil Trimetafan	Propranolol, Esmolol Labetalol (efect inotrop negativ)
Sindrom coronarian acut	Nitroglicerină Nitroprusiat Labetalol, Urapidil	Hidralazină, Diazoxid (crește travaliul cardiac)
Disecție de aortă	Nitroprusiat (cu betablocant) Trimetafan Nicardipină	Hidralazină, Diazoxid (creșterea debitului sistolic)
Exces de catecolamine	Fentolamină Labetalol	Toate celelalte (specificitate mică)
Salt tensional postoperator	Nitroprusiat Nitroglicerină Diazoxid Urapidil Esmolol Labetalol	Trimetafan (atonie intestinală și vezicală)
Eclampsie	Hidralazină Labetalol Ketanserină ± Diazoxide Sulfat de magneziu	

După ce bolnavul, prin tratament, este în afara oricărui pericol, el trebuie reevaluat pentru a depista eventualii factori care pot precipita evoluția HTA sau determina repetarea urgențelor hipertensive.

CAPITOLUL XXI

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Prof. dr. LEONIDA GHERASIM

GENERALITĂȚI

Hipertensiunea pulmonară este un sindrom caracterizat prin creşterea presiunii arteriale pulmonare sistolice peste 30 mmHg sau a presiunii arteriale medii peste 20 mm Hg. *Noțiunea de hipertensiune pulmonară (HTP) se referă la hipertensiunea arterială pulmonară* deşi există şi hipertensiune venoasă sau venocapilară pulmonară, rezultând prin creşterea rezistenței la drenajul venos pulmonar (stenoză mitrală, insuficiență ventriculară stângă, mixom atrial etc.).

Din punct de vedere hemodinamic, circulația pulmonară – arterială şi venoasă – formează un tot şi prezintă particularități față de cea sistemică. Ea este un sistem de joasă presiune şi se găseşte într-o strânsă interdependență cu funcția cardiacă: tulburările hemodinamice cardiace induc modificări în circulația pulmonară, iar tulburările morfofuncționale ale circulației pulmonare au repercusiuni importante asupra cordului.

HTP influențează funcția şi structura cordului drept: ea este astfel legată de noțiunea de cord pulmonar cronic – adică de hipertrofia şi dilatația cordului drept, rezultat al unei HTP (exceptând HTP care rezultă din afectarea cordului stâng sau cardiopatiile congenitale).

Hipertensiunea pulmonară poate fi acută şi cronică: hipertensiunea acută – datorită în principal tromboembolismului pulmonar, este studiată la capitolul respectiv. *Hipertensiunea pulmonară cronică* priveşte toate situațiile în care creştera presiunii arteriale pulmonare se face progresiv, printr-o combinație de factori funcționali şi organici. Acest aspect corespunde astfel capitolului prezent de „Hipertensiune pulmonară".

PARTICULARITĂȚI MORFOFUNCȚIONALE ALE CIRCULAȚIEI PULMONARE NORMALE

La nivelul pământului se găsesc două sisteme circulatorii: sistemul vaselor pulmonare, cu rol funcțional și sistemul vaselor bronșice, cu rol nutritiv.

Circulația bronșică, cu rol nutritiv, transportă sânge arterial sistemic prin arterele bronșice la rețeaua capilară bronșică; de aici sângele venos este drenat de venele bronșice în sistemul cav superior și parțial, în venele pulmonare – determinând prin aceasta apariția unui șunt fiziologic venoarterial. Șuntul fiziologic produs prin amestecul de sânge venos din circulația bronșică în venele pulmonare este de mică importanță în condiții normale și determină o reducere – în inimă – a saturației în O_2 a sângelui din venele pulmonare, de la 97,4% la 97% în atriul stâng (AS). Deși șuntul venoarterial poate crește semnificativ în unele boli pulmonare, el nu are decât o mică influență pe desaturarea arterială sistemică și nici o influență pe nivelul presiunii arteriale pulmonare (și în patogenia HTP).

Circulația pulmonară funcțională transportă sânge venos sistemic prin arterele pulmonare spre patul capilar pulmonar unde se produce procesul de hematoză; de aici sângele arterializat este transportat prin venele pulmonare la AS și apoi în circulația sistemică. Saturația în O_2 crește de la 75% în artera pulmonară la 97,4% la ieșirea din patul capilar pulmonar.

În sistemul arterial pulmonar se găsesc, sub aspect morfofuncțional, 3 tipuri de artere:

– **artere elastice,** care încep de la originea arterei pulmonare primitive până în zonele pulmonare distale, cu diametre de aproximativ 1 mm. Amploarea acestui sector arterial explică, în principal, distensibilitatea înaltă a patului vascular pulmonar;

– **arterele musculare** urmează celor elastice și au un diametru între 1000 și 100 μm; tunica medie a acestor artere conține fibre musculare netede, relativ puține, stratul muscular reprezentând numai 5–8% din diametrul vascular, în comparație cu 20% pentru arterele analoge sistemice;

– **arteriolele pulmonare** au diametru între 100 și 40 μm și au, în mod normal, un echipament muscular neted foarte sărac, discontinuu și care în final dispare.

Sărăcia în fibre musculare netede a arterelor musculare și a arteriolelor pulmonare explică slaba lor capacitate vasoconstrictivă în comparație cu analoagele lor din circulația sistemică și drept urmare rezistența vasculară activă modestă a patului arterial pulmonar. Prin poziția lor în acinul pulmonar, aceste tipuri de vase se află în contiguitate cu teritoriile alveolare, de care sunt influențate (reflex, umoral etc.).

Capilarele pulmonare constituie o imensă rețea vasculară situată în peretele alveolar. Alveola pulmonară, structură implicată în hematoză, reprezintă locul unde căile aerifere – reduse la un epiteliu – devin contigue cu vasele reduse la un endoteliu. Capilarele pulmonare, având diametre de 10–15 μm, tapetează alveolele și realizează la nivel alveolar o suprafață enormă de schimb activă pentru hematoză, de aproximativ 80 m^2. Volumul de sânge capilar pulmonar

este de aproximaiv 150 ml din volumul total de sânge intrapulmonar de 900 ml. Gracilitatea structurii capilarelor pulmonare face ca acestea să fie compresibile ca urmare a presiunii intraalveolare, fapt ce defineşte zonele funcţionale West.

Venele pulmonare iau naştere din capilarele pulmonare şi formează un sistem foarte ramificat, cu secţiune mare şi fără sistem valvular sau sfincterian, ceea ce face ca presiunea din AS să fie egală cu cea din capilarele pulmonare. Aceste condiţii explică tulburările circulaţiei pulmonare în afecţiunile inimii stângi.

Sub aspect fincţional, circulaţia pulmonară este un sistem de joasă presiune (tabelul I); valorile medii aproximative ale presiunii în artera pulmonară (PAP) sistolice şi diastolice sunt de 20–24 mm Hg şi respectiv 8 mm Hg, cu o presiune arterială medie de 15 mm Hg. Diferenţa dintre valorile de presiune din artera pulmonară şi din AS repezintă gradientul de presiune sau presiunea de drenaj, ale cărei valori sunt de 6–8 mm Hg, comparativ cu gradientul de presiune din circulaţia sistemică – care era de 90 mm Hg. Acest gradient mic se explică prin rezistenţa la flux (R) foarte scăzută ce caracterizează sistemul arterial pulmonar.

$$R = \frac{P_{AP} - P_{AS}}{Q}$$ în care Q=debitul cardiac (DC).

În condiţii de efort, în care DC poate creşte de 5–6 ori, PAP medie nu depăşeşte valori de 18–20 mm Hg, graţie eficacităţii mai multor mecanisme care modulează tendinţa de creştere a PAP. Aceste mecanisme sunt:

1. distensibilitatea mare a arborelui arterial pulmonar, format în mare măsură din artere elastice;
2. vasomotricitatea activă slabă, din cauza conţinutului foarte sărac în fibre musculare netede la nivelul arterelor musculare şi a arteriolelor pulmonare;
3. recrutarea de noi teritorii active vasculare, sub influenţa unor factori extravasculari.

TABELUL I

Circulaţia pulmonară: valori normele la adult
(după Prichard şi Lee)

Volumul sanguin intrapulmonar	900 ml
Volumul sanguin capilar pulmonar	100–200 ml
Presiunea arterială pulmonară	25/15 mm Hg
Presiunea capilară pulmonară	7 mm Hg
Rezistenţa vasculară pulmonară	20–120 dyne/s/cm^{-5}
Presiunea venoasă pulmonară	5 mm Hg

În afara *funcţiei de schimb gazos*, circulaţia pulmonară prin componenta endoteliului pulmonar, are *funcţii metabolice* al căror rezultat este prelucrarea şi filtrarea sângelui care circulă prin plămân. Cele mai importante funcţii ale endoteliului vascular includ: metabolismul substanţelor vasoactive; elaborarea de substanţe vasodilatatoare (NO sau EDRF) sau vasoconstrictoare (endoteline); modularea coagulării şi trombolizei; reglarea proliferării celulare; participarea la reacţiile inflamatorii locale şi generale; participarea la reacţii imune şi angiogeneză. În plus, endoteliul vascular pulmonar are conexiuni directe anatomice şi funcţionale (prin substanţele vasoactive), cu muşchiul neted al peretelui vascular; din aceste interacţiuni rezultă variaţii normale (şi patologice) ale tonusului vascular pulmonar şi eventual – ca urmare a rezervei endoteliale – proliferări intimale şi hipertrofie musculară netedă.

Reglarea circulaţiei pulmonare cu o structură fragilă musculară este fundamental deosebită de cea a circulaţiei sistemice. Intervin răspunsuri vasomotorii active, stimulate în special de factori locali, dar şi răspunsuri pasive care se repercutează în special asupra volumului de sânge intrapulmonar (fig. 1).

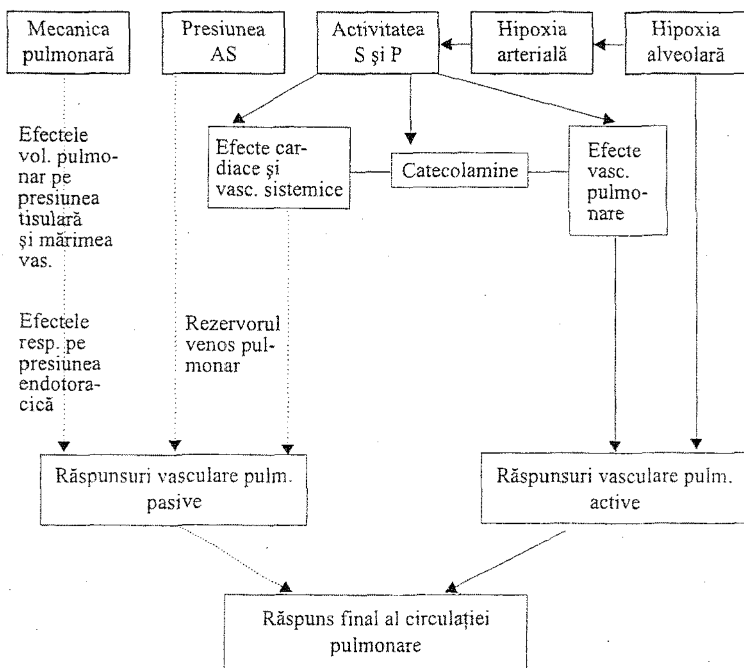


Fig. 1. – Reglarea circulaţiei pulmonare (după J.S. Prichard şi J. Lee) ——— răspunsuri active; .... răspunsuri pasive.

Răspunsurile vasculare pulmonare pasive apar în special ca urmare a mecanicii pulmonare – cu modificarea volumelor pulmonare –, a modificărilor de presiune din AS, a efectelor variației întoarcerii venoase în timpul respirației, efortului și modificărilor de postură și a modificărilor din circulația sistemică produse prin baroreceptori sau mecanisme umorale.

Activitatea vasomotorie pulmonară este mediată în mică măsură de reflexe neurale – puțin precizate –, cât mai ales de factori chimici și umorali, predominant locali.

Hipoxia alveolară acută, dar mai ales cronică, constituie un *stimul puternic de vasoconstricție arteriolară pulmonară,* efect opus celui pe care-l provoacă în circulația sistemică. Vasoconstricția arteriolară se produce atunci când PAO_2 scade sub nivel critic, corespunzând unei concentrații alveolare în O_2 sub 12%. Această racție locală, foarte evidentă în hipoxia alveolară cronică, este revesibilă și face parte dintr-un mecanism de autoreglare care realizează o adecvare locală a raportului ventilație/perfuzie, diminuând perfuzia zonelor alveolare hipoventilate. Efectul vasoconstrictor al hipoxiei alveolare este potențat de hipoxemie și de scăderea pH sanguin. Mecanismele celulare ale vasoconstricției hipoxice par a fi multiple: influxul de Ca^{2+} în celulele musculare netede urmând depresia fosforilării mitocondriale; eliberarea de mediatori chimici, în special din structurile extravasculare (mastocite, terminații nervoase, corpi neuroepiteliali); modificarea raportului dintre factorii locali vasodilatatori (NO) și factorii vasoconstrictori (endotelină) ca urmare a injuriei endoteliale hipoxice.

Rolul unor factori umorali în reglarea circulației pulmonare este de asemenea probat. Au efecte vasoconstrictoare catecholaminele (noradrenalina), unele prostaglandine ($PGF_{2\alpha}$, PGA_2), histamina, angiotensina II, posibil serotonina și unele kinine. Intervenția acestor factori de relativ mică amploare pare evidentă mai ales în condiții patologice.

MORFOPATOLOGIE

HTP persistentă produce modificări morfologice importante în structurile vasculare pulmonare; acestea se regăsesc la nivelul arterelor elastice, musculare și arteriolelor, precum și la nivelul venelor pulmonare. Tipul și amploarea modificărilor sunt dependente de factorii etiopatogenici care determină HTP, având astfel un grad de specificitate. *Consecințele importante ale modificărilor morfologice sunt:* a) compromiterea mecanismelor compensatorii – distensibilitatea arterială și recrutarea de noi teritorii; b) capacitatea vasoconstrictivă crescută și în final rezistența la flux în circulația arterială pulmonară.

În arterele pulmonare elastice se dezvoltă modificări ale țesutului elastic, care le fac asemănătoare cu structura aortei. Dacă HTP este de lungă durată se constituie leziuni de aterom, rareori complicate cu tromboze.

În arterele musculare și arteriole se produc modificările cele mai extinse și mai caracteristice; acestea interesează în grad variat intima – cu hiperplazie și fibroză finală – și media, cu hiperplazia și hipertrofia fibrelor musculare netede.

Sunt descrise mai multe tipuri de modificări morfopatologice în HTP:

1. **Arteriopatia pulmonară hipoxică,** care urmează hipoxiei alveolare cronice din BPOC sau sindroamelor de hipoventilaţie alveolară cronică cu plămân normal (vezi şi capitolul „Cordul pulmonar cronic"). Leziunile principale constau în hipertrofia mediei arteriolare, muscularizarea arteriolelor nonmusculare, formarea de benzi de fibre netede dispuse longitudinal între intima şi media arterelor pulmonare musculare şi o reacţie intimală minimă. La acestea se adaugă pierderea de pat capilar şi arteriolar, prin leziunile de emfizem obstructiv, dacă boala pulmonară este relativ avansată.

2. În **HTP** care rezultă **prin creşterea rezistenţei la drenajul venos** (exemplu valvulopatiile mitrale, insuficienţa cardiacă stângă), modificările morfologice sunt caracteristice. Venele pulmonare, supuse la o presiune transmurală semnificativă, răspund printr-o hipertrofie a mediei şi un grad de fibroză intimală. În arteriolele pulmonare se dezvoltă iniţial o vasoconstricţie reactivă, urmată de hipertrofia mediei arteriolare şi de creşterea rezistenţelor arteriolare. HTP are în acest caz o componentă pasivă (venocapilară) şi o componentă vasoconstrictivă-obliterativă (rezultând dintr-un răspuns arterioloconstrictiv, amplifiat de hipertrofia mediei arteriolare).

3. **Arteriopatia pulmonară trombotică** se caracterizează prin leziuni rezultând din fixarea iniţială şi apoi încorporarea trombilor în structura peretelui arterial, urmate de remanierea vasculară pulmonară: trombuşii provin mai ales din embolii pulmonare (medii sau mici), recurente sau mai rar se produc *in situ*, pe vase pulmonare anterior modificate. Trombii pulmonari o parte se lizează dar majoritatea se organizează prin celule inflamatorii şi fibroză sau se recanalizează. Arterele pulmonare musculare proximal de obstrucţie au hipertrofia mediei şi fibroză intimală, iar arterele mari leziuni de ateroscleroză.

4. **Arteriopatia pulmonară plexogenă**, forma cea mai complexă de arteriopatie pulmonară, se dezvoltă iniţial ca urmare a unei vasoconstricţii prelungite şi intense în arterele şi arteriolele musculare, urmate de o hipertrofie importantă a mediei. Modificările lezionale sunt gradate şi reprezintă efectele patologice secundare ale HTP însăşi. Se constituie în timp nu numai hipertrofia mediei, dar şi leziuni în „bulb de ceapă" prin proliferarea miofibroblastelor (stimulate de prezenţa fibrinogenului insudat în peretele vascular), proliferare intimală şi fibroză (cu obstrucţie vasculară locală) şi în final „leziuni plexogene" (vezi capitolul „HTP primitivă").

Leziunile de arteriopatie plexogenă, considerate specifice pentru HTP primitivă, se pot găsi însă şi la o mică proporţie de cardiopatii congenitale cu şunt stânga-dreapta şi cu flux pulmonar mare sau în HTP din ciroza hepatică.

5. **Arterita pulmonară necrotizantă** este un tip lezional foarte rar întâlnit în cazurile foarte severe de HTP de orice cauză. Ea se caracterizează prin leziuni de necroză fibrinoidă în medie – cu aspect similar cu cele din circulaţia sistemică în HTA malignă –, infiltrat inflamator cu polinucleare şi eozinofile, formarea de granuloame şi în final obliterare fibrotică a vasului.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE

HTP este un sindrom care apare în condiţii etiologice cunoscute (*HTP secundară*) sau necunoscute (*HTP primitivă sau primară*). Formele de HTP secundare sunt mult mai numeroase şi extrem de variate sub aspect etiologic

şi patogenic. Separarea celor două forme etiologice principale este adesea extrem de dificilă, implicând explorări complexe – noninvazive şi/sau invazive – eventual biopsie pulmonară.

Etiologia HTP se corelează cu modificările patogenice pe care le induce şi cu remodelarea vasculară pulmonară subiacentă. Astfel, prezentarea *tipurilor etiologice* de HTP nu se poate face decât arbitrar separat de mecanismele patogenice inductoare. Un astfel de punct de vedere se reflectă în clasificarea HTP după W. Grossman şi E. Braunwald (tabelul II).

TABELUL II

Clasificarea HTP

I. **HTP prin creşterea rezistenţei la drenaj venos** (HTP veno capilară)
- A. Creşterea presiunii telediastolice în VS
  1. disfuncţie diastolică a VS
  2. insuficienţă sistolică a VS
  3. pericardită constrictivă
- B. Creşterea presiunii în AS
  1. valvulopatie mitrală
  2. mixom atrial sau trombus
  3. cor triatrialum
- C. Obstrucţie venoasă pulmonară
  1. stenoză congenitală de vene pulmonare
  2. boală venoocluzivă pulmonară
  3. conexiuni venoase pulmonare anormale cu obstrucţie
  4. mediastinită fibroasă

II. **HTP prin creşterea rezistenţei la flux prin patul vascular pulmonar**
- A. Scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar secundară unei boli parenchimatoase
  1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă
  2. Boli pulmonare restrictive
  3. Boli de colagen – vasculare (scleroză sistemică, LES, PR)
  4. Fibroze pulmonare
  5. Sarcoidoză
  6. Neoplasm
  7. Pneumonii
  8. Status postrezecţie pulmonară
- B. Scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar secundar sindromului Eisenmenger
- C. Alte situaţii asociate cu scăderea ariei de secţiune a patului vascular pulmonar
  1. HTP primitivă
  2. Ciroza hepatică şi/sau tromboza portală
  3. Induse prin toxice (aminorex, Crotalaria)
  4. Circulaţie fetală persistentă la nou-născut

III. **HTP prin creşterea rezistenţei la flux în arterele pulmonare mari**
- A. Tromboembolismul pulmonar
- B. Stenoze arteriale pulmonare periferice

IV. **HTP prin hipoventilaţie**
- A. Sindromul de hipoventilaţie – obezitate

B. Sindromul de apnee în somn
C. Boli neuromusculare (poliomielită, miastenie)
D. Deformări ale cutiei toracice
E. Boli pulmonare asociate cu hipoventilație

V. **HTP de cauze diverse**
A. Rezidenți la mare altitudine
B. Drenaj venos pulmonar aberant parțial
C. Tetralogia Fallot
D. Hemoglobinopatii
E. Proeinoză alveolară
F. Boala Takayasu

Sub aspect patogenic, condițiile cunoscute a produce HTP acționează de obicei combinat, asupra homeostaziei presionale pulmonare prin: 1) alterarea distensibilității vasculare (modificări ale intimei și mediei); 2) creșterea vasomotricității active pulmonare (muscularizare a arteriolelor și hiperplazia mediei arteriolare); 3) imposibilitatea recrutării de noi teritorii funcționale vasculare (reducerea anatomică sau obstrucția patului vascular pulmonar).

În principal, condițiile etiopatogenice principale, capabile să producă aceste modificări sunt:

I. Hipoxia alveolară cronică
II. Creșterea excesivă a debitului transpulmonar (HTP hiperdinamică sau de debit)
III. Creșterea presiunii venoase și capilare pulmonare
IV. Reducerea anatomică a patului vascular (prin factori extravasculari)
V. Obstrucția lumenului vascular prin factori endovasculari.

I. **Hipoxia alveolară cronică** produce *HTP zisă hipoxică*. Prototipul acestui mecanism patogenic este realizat de BPOC, în special în tipul cu predominanța bronșitei, dar acest mecanism patogenic acționează și în hipoventilațiile alveolare cronice (vezi tabelul II) de orice cauză. Mecanismul principal al HTP este hipoxia alveolară, rezultând din hipoventilația alveolară cronică și din alterarea raportului ventilație/perfuzie. *Efectul arterioloconstrictor al hipoxiei alveolare este potențat de reducerea* PaO_2 *și de hipercapnie sau acidoză.* Vasoconstricția pulmonară prelungită și repetată se asociază cu hipertrofia importantă a mediei arterelor mici și muscularizarea arteriolelor pulmonare, cu creșterea rezistențelor arteriolare și reducerea ariei transversale a patului arterial pulmonar. Modificările morfologice arteriale stabile explică răspunsul modest al PAP și a rezistențelor vasculare după oxigenoterapie cronică.

La bolnavii cu BPOC există frecvent și distrucții alveolare și reducerea suprafeței de schimb (în special în condițiile emfizemului centrolobular), dar reducerea de pat capilar la acești pacienți joacă un rol minor în creșterea rezistenței vasculare pulmonare. Poliglobulia secundară hipoxemiei cronice poate contribui – relativ modest – la creșterea presiunilor în circulația pulmonară.

Legătura între boala pulmonară cronică și CPC este ilustrată în fig. 2.

II. **Creșterea excesivă a debitului sanguin transpulmonar** *poate produce,* în anumite condiții, *o HTP* zisă *hiperdinamică sau de debit,* întâlnită în șunturile mari stânga-dreapta din cardiopatiile congenitale.

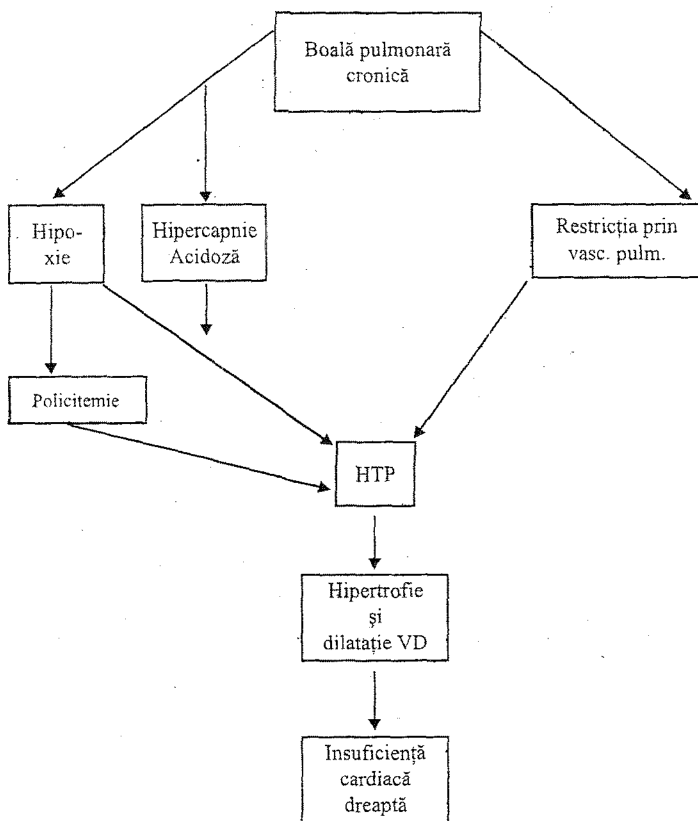


Fig. 2. – Evoluția BPOC spre CPC (după Hurst, 1991).

Se știe după legea Poiseuille·P=Q×R că presiunea arterială este funcție de debit (Q) și de rezistența la flux sau geometria patului vascular. Rezultă astfel că o creștere semnificativă de debit a circulației pulmonare, chiar fără creșterea rezistențelor arteriolare, determină o creștere a PAP. Acest efect nu este operant în condiții acute sau în sindroamele hiperkinetice (hipertiroidie, anemie, beri-beri), condiții în care distensibilitatea patului vascular pulmonar normal și recrutarea de noi teritorii anulează rezultatele creșterii de debit. Presiunea arterială pulmonară crește numai dacă debitul sanguin transpulmonar crește – în condiții de repaus – de minimum 3 ori (15 l/min) și această condiție acționează cronic. Astfel de situații sunt întâlnite în cardiopatiile congenitale cu șunt

important stânga-dreapta, ca de exemplu defectul septal ventricular, persistența de canal arterial, fereastra aorto-pulmonară, transpoziția marilor vase (simplă sau asociată), cordul trilocular.

Efectele creșterii de debit sunt moderate asupra PAP în condițiile unor structuri arteriolare pulmonare de tip „adult"; ele devin însă importante în condiții de pat vascular de tip „fetal", cu media arteriolară intens dezvoltată și resistență vasculară înaltă. De regulă creșterea de debit sanguin transpulmonar se însoțește de o vasoconstricție arterială reflexă (reflex Bayliss sau reglare miogenă), ca reacție la distensia excesivă a patului vascular; reacția este cu atât mai intensă cu cât media arteriolară este mai dezvoltată. Ulterior se produce hipertrofie și hiperplazie marcată a musculaturii netede din arterele musculare și arteriolele mici, care face ca rezistențele vasculare să crească suplimentar. Relația creștere de debit – hiperreactivitate vasculară – hipertrofia mediei arteriolare se condiționează reciproc ducând la amplificarea HTP. În timp apar modificări vasculare secundare, în special la nivel intimal, cu hiperplazie importantă, diminuarea lumenului, leziuni plexiforme, arterite necrotizante care duc la creșterea suplimentară a rezistenței vasculare pulmonare și la agravarea HTP. Astfel HTP de debit se transformă progresiv într-o HTP de rezistență, cu un factor de reversibilitate posibil, dar mic, prin regresia hipertrofiei mediei arteriolare.

Tipul de HTP, care evoluează de la o HTP de debit la o HTP de rezistență, cu valori ale PAP asemănătoare cu cele din circulația sistemică, se întâlnește în șunturile pretricuspidiene, realizând în final sindromul Eisenmenger (vezi capitolul „Cardiopatii congenitale").

III. **Creșterea presiunii venoase și capilare pulmonare** sau a rezistenței la drenajul venos pulmonar *realizează un tip de HTP inițial „pasiv" postcapilar, ulterior reactiv „vasoconstrictor"* și creșterea rezistențelor vasculare pulmonare. Cauzele cele mai frecvente ale acestei forme de HTP sunt valvulopatiile mitrale și insuficiența ventriculară stângă, dar și alte condiții care produc creșterea rezistenței la drenajul venos pulmonar (mixomul atrial, tromboza masivă a AS, boala venoocluzivă pulmonară, mediastinitele fibrozante etc.) pot produce HTP prin mecanisme patogenice similare.

Caracteristică pentru acest tip etiopatogenic de HTP este *HTP din stenoza mitrală* (vezi și capitolul „Stenoza mitrală"), în care barajul mitral realizează creșteri variabile ale presiunii în AS și în venele pulmonare. Creșterea presiunii venoase pulmonare cu 5–7 mm Hg, peste valorile normale, nu produce un efect semnificativ asupra PAP, fiind contrabalansată de distensia vaselor mici sau de deschiderea unor vase nefuncționale, cu creșterea moderată a volumului sanguin intrapulmonar și scăderea rezistenței vasculare pulmonare. Deasupra acestui nivel, când presiunile pulmonare venoase și capilare ating o medie de 15 mm Hg, toate micile vase sunt destinse și o nouă creștere a presiunii venoase pulmonare este urmată de creșterea echivalentă a PAP. HTP apare în aceste condiții „pasiv", persistând un gradient normal de presiune arteriocapilar. Toate variațiile de presiune din AS, ca urmare a modificărilor debitului transmitral din SM (efort, tahicardie sau tahiaritmii, febră, hipertiroidism) duc la creșteri suplimentare de presiune capilară pulmonară și la edem interstițial și eventual alveolar.

Chiar în etapele inițiale ale stenozei mitrale, cu HTP pasivă, poate să apară o vasoconstricție arteriolară pulmonară reflexă, a cărei intensitate are un pronunțat caracter individual. La unele persoane cu stenoză mitrală, creșterea presiunii venoase pulmonare peste un prag critic de 25 mm Hg, produce o creștere disproporționată a PAP – care depășește mult valorile date de HTP pasivă –, cu creșterea rezistențelor arteriale, în care este implicată o componentă funcțională, vasoconstrictivă, dar și o componentă „fixă" rezultat al modificărilor morfologice din vasele pulmonare. La nivelul venelor, venulelor și arteriolelor pulmonare se dezvoltă o hipertrofie a mediei care oferă o condiție optimă pentru dezvoltarea reacției vasoconstrictoare, și cele două procese se potențiază reciproc, conducând la creșterea rezistenței pulmonare și progresia HTP. În evoluția ulterioară apar și modificări de fibroză intimală, eventual complicată cu microtromboze, care amplifică modificările de rezistență pulmonară. Leziunile vasculare, în special cele arteriolare, sunt mai exprimate în regiunile pulmonare inferioare, conducând la redistribuirea de flux în câmpurile pulmonare superioare. Caracterul mai accentuat al leziunilor vasculare în câmpurile pulmonare inferioare se explică, probabil, prin creșterea mai accentuată a presiunii intravasculare (rolul forței gravitaționale) și a edemului interstițial în această regiune.

Creșterea disproporționată a PAP în unele forme de stenoză mitrală medie → strânsă sau în stadiile avansate ale bolii, creează un „al doilea baraj" în stenoza mitrală, parțial reversibil dacă barajul mitral este eliminat în timp util.

Creșterea PAP în stenoza mitrală are consecințe hemodinamice variate în raport cu nivelul presional și al rezistenței vasculare pulmonare. Debitul cardiac poate fi normal în condiții de repaus, dar creșterea sa la efort este cu atât mai mică cu cât HTP este mai severă, iar în cazurile cu rezistență pulmonară importantă, debitul cardiac poate scădea la efort. Peste niveluri de 40 mm Hg pentru PAP medie, supraîncărcarea cronică de presiune a VD duce la insuficiență cardiacă dreaptă.

În insuficiența ventriculară stângă cronică se instalează progresiv o HTP moderată, de obicei prin mecanism pasiv. Valorile moderat crescute ale presiunii venocapilare peste 25 mm Hg sunt neobișnuite în insuficiența cardiacă și se soldează cu apariția edemului pulmonar interstițial, iar la valori mai mari de 28 mm Hg, a edemului alveolar. În forme severe de insuficiență cardiacă se pot găsi însă și HTP mai importante, cu presiunea medie depășind 30 mm Hg, și care reflectă creșterea rezistențelor arteriolare care se produc reactiv la creșterile cronice de presiune venoasă pulmonară.

În disfuncția diastolică a VS, HTP care rezultă este de obicei numai efectul creșterii pasive a presiunii în patul vascular pulmonar, fără creșterea de rezistențe arteriale.

IV. **Reducerea anatomică a patului vascular prin factori extravasculari,** așa cum se întâmplă preponderent în bolile interstițiului pulmonar, *este generatoare de HTP, de obicei moderată.* Distrucțiile cele mai importante se produc în sectorul circulației capilare, ceea ce face ca secțiunea totală a arborelui vascular pulmonar să scadă. Acest mecanism alterează capacitatea de tamponare a creșterii PAP prin recrutarea de noi teritorii, mai ales în condiții de efort.

Pentru a determina creşterea PAP, reducerea patului vascular pulmonar trebuie să fie importantă, cel puţin 50–60% din total. Pneumectomia cu plămân restant normal nu induce HTP, iar în emfizemul pulmonar, fără bronşită, deşi se produc distrugeri capilare importante, HTP se instalează rar, dar cel mai adesea este absentă.

Principalele boli însoţite de HTP prin reducerea patului vascular pulmonar sunt fibrozele interstiţiale idiopatice, fibrozele postiradiere, emfizemul obstructiv, scleroza sistemică şi o parte din granulomatozele interstiţiale (sarcoidoza, silicoza, carcinomatoza pulmonară, tuberculoza miliară).

V. **Obstrucţia lumenului vascular prin factori endovasculari** se produce *cel mai frecvent în tromboembolismul pulmonar* şi induce o HTP acută (şi cord pulmonar acut) şi foarte rar o HTP cronică.

HTP tromboembolică cronică este o condiţie patologică care rezultă fie dintr-un tromboembolism recurent la nivelul arterelor pulmonare mici şi arteriolelor, fie dintr-un tromboembolism arterial proximal. În ambele situaţii, factorul determinant este insuficienţa sistemelor trombolitice locale – eventual absenţa tratamentului adecvat – care permite organizarea trombuşilor, încorporarea lor în peretele vascular şi eventual extensia trombozei. Rezultă astfel o obstrucţie vasculară cronică cu reducere de secţiune a patului vascular şi HTP fixă, de amploare proporţională cu gradul obstrucţiei vasculare.

Când fenomenele tromboembolice sunt discrete, HTP este asemănătoare, ca tablou clinic şi hemodinamic, cu HTP primitivă, de care nu poate fi uneori deosebită decât prin studiu histologic (biopsie pulmonară). În caz de tromboembolism cronic proximal, HTP poate fi severă, dar reversibilă după trombarterectomie, dacă diagnosticul a fost corect formulat în timp util.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al sindromului de HTP are câteva elemente caracteristice. El asociază simptome şi semne de HTP şi eventual de hipertrofie – dilataţie a cordului drept, şi simptome şi semne ale bolii care produce HTA. Adesea datele clinice ale bolii de bază sunt pe primul plan, dar în măsura creşterii severităţii HTP, simptomele şi semnele acesteia pot deveni dominante.

Tulburările funcţionale sunt comune multor afecţiuni cardiace. Câteva elemente sunt particulare pentru HTP.

Dispneea este comună în HTP: ea apare precoce, survine iniţial la efort, este adesea progresivă şi poate fi prezentă şi în repaus. Asociaţia dispnee + sincopă de efort sugerează stenoza aortică sau HTP, dacă crizele sunt mai frecvente. De multe ori severitatea dispneei contrastează cu examenul clinic pulmonar aparent normal.

Dureri toracice asemănătoare cu cele din angina de efort se întâlnesc la 20–50% din bolnavi şi se asociază cu PAP sistolică peste 80–100 mm Hg. Ele se datoresc dezechilibrului dintre fluxul coronarian scăzut, însoţind şi un DC fix şi necesităţile metabolice crescute ale VD hipertrofiat.

Bolnavii sunt extrem de fatigabili, în special în HTP severe şi au semne de debit cardiac scăzut.

Sincopa de efort, mai rară decât în stenoza aortică strânsă, are o semnificație similară: incapacitatea de creștere a debitului sistemic în raport cu efortul – care induce și vasodilatație periferică.

Hemoptiziile se întâlnesc atât în HTP secundară cât și în HTP primitivă. Atunci când ele sunt recurente și se însoțesc de dureri pleurale și/sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă recentă, trebuie suspectat TEP drept cauza hemoptiziilor. Acestea sunt însă relativ frecvente și în HTP venocapilară sau în arteriopatia pulmonară plexogenă.

Examenul obiectiv aduce elemente suplimentare la suspiciunea de HTP și poate aproxima dacă HTP este severă, medie sau minimă.

Frecvent există *cianoză*, mai ales centrală (în boli congenitale cu inversarea șuntului datorită severității HTP) sau/și periferică, prin vasoconstricție periferică și de stază. Pulsul arterial are amplitudine mică, iar la nivelul venelor gâtului se pot observa unde arteriale „a" proeminente.

Examenul clinic cardiac poate pune în evidență mai multe semne de HTP, a căror valoare diagnostică crește prin asociere:

– palparea în regiunea subxifoidiană a VD hipertrofiat și dilatat și eventual matitatea cardiacă mărită spre dreapta;

– întărirea și dedublarea Zg II în focarul pulmonarei reflectă cel puțin HTP cu valori medii; Zg II poate avea vibrații ample și palpabile în HTP severe;

– în focarul pulmonarei se auscultă variabil: clacment protosistolic, suflu sistolic de ejecție pulmonară (când există o dilatație importantă a trunchiului AP), suflu de insuficiență sigmoidiană (semn de HTP severă);

– auscultația în regiunea precordială sau xifoidiană relevă, de asemenea, frecvent: suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană funcțională, galop ventricular drept sau galop atrial (accentuate de inspirație) și eventual o aritmie (extrasistolică sau FA).

De subliniat că în formele ușoare de HTP, examenul obiectiv se poate rezuma la întărirea și, eventual, dedublarea Zg II pulmonar, pe când în formele moderate și severe, semnele cardiace se amplifică, însoțindu-se sau nu de semne de insuficiență ventriculară dreaptă subacută sau de cord pulmonar cronic decompensat.

INVESTIGAȚII

Investigarea paraclinică a bolnavilor cu HTP *are drept obiective:* 1) confirmarea diagnosticului de HTP; 2) precizarea condițiilor etiologice care au condus la HTP; 3) precizarea severității și stabilirea caracterului fix sau reversibil al HTP; 4) evaluarea funcțională și morfologică a inimii drepte ca urmare a HTP. Mijloacele de investigație se folosesc gradat, în raport cu condițiile clinice și pot fi neinvazive sau invazive (vezi și capitolele „HTP primitivă" și „Cordul pulmonar cronic").

Cateterismul cordului drept și al AP reprezintă metoda de referință pentru studiul HTP. El este însă rareori indicat, majoritatea informațiilor putându-se obține prin explorări neinvazive. Se poate efectua în laboratoarele de explorări invazive sau la patul bolnavului, pentru evaluări hemodinamice de urgență

(cateter cu balon Swan Ganz). Indiferent de metoda folosită, informaţiile cele mai importante privesc:

– cuantificarea severităţii HTP, prin precizarea nivelurilor PAP sistolice, diastolice şi medii;

– stabilirea PAP blocate (*wedge-pressure*), care reflectă presiunea capilară pulmonară şi deci din AS;.

– calcularea debitului cardiac;

– precizarea rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) exprimată în unităţi de rezistenţă (valori normale 1–2,5 UR) sau în dyn/sec/cm^{-5} (în care IR=79,9 dyn/sec/cm^{-5});

– stabilirea caracterului fix sau reversibil (variabil) al HTP, după probe farmacodinamice sau cu O_2.

De regulă, explorarea HTP prin cateterism cardiac este precedată de investigaţii standard noninvazive, care furnizează suficiente informaţii pentru activitatea clinică curentă.

Radiografia toracică standard precizează: modificările de volum ale inimii – globale sau ale diverselor compartimente camerale; lărgirea arterelor pulmonare în hil şi modul lor de distribuţie periferică; modificările circulaţiei pulmonare periferice (desen pulmonar sărac sau aspect de stază venocapilară); modificări ale plămânului şi pleurei, care pot fi cauza HTP.

De regulă lărgirea arterelor pulmonare în hil, cu sau fără amputarea lor periferică şi dilatarea cordului drept, exprimă o HTP moderată sau severă, de lungă durată. Aspectul circulaţiei pulmonare periferice ajută clinicianul să stabilească dacă există un flux pulmonar crescut. Astfel, pacienţii cu HTP hiperdinamică prin defecte congenitale septale largi, au circulaţia periferică bogată, angorjată, în timp ce în HTP primitivă sau în sindromul Eisenmenger, desenul vascular periferic este sărac, corespunzător cu modificările vasculare pulmonare severe.

Electrocardiograma este în mod obişnuit modificată, fie prin cardiopatia care a produs HTP, fie ca urmare a HVD urmând HTP. De principiu se găsesc semne ECG de HVD, cu deviaţia ÂQRS la dreapta (>110°), care sunt diferite în raport cu gradul creşterii presionale şi tipul de boală care a determinat sindromul de HTP (vezi „Criteriile Holford" la capitolul „Cordul pulmonar cronic").

Ecocardiografia (ECO), atât în mod M cât şi bidimensională (2 D) aduce informaţii privind afectarea morfologică şi funcţională a cordului drept, consecutive HTP, eventual boli ale cordului stâng, şunturi cardiace stânga-dreapta, ECO transesofagiană şi explorarea Doppler identifică mai bine şunturile intracardiace cauzatoare de HTP şi debitul de şunt. Examenul Doppler apreciază cu o marjă de eroare de ±5 mm Hg severitatea HTP la peste 70% din bolnavi, precum şi existenţa unei insuficienţe tricuspidiene sau sigmoidiene pulmonare.

Analiza gazelor sanguine, scintigrafia pulmonară de perfuzie/ventilaţie, angiogafia pulmonară, biopsia pulmonară sau alte metode de explorare pot să fie necesare pentru cazuri selectate, în vederea obţinerii de informaţii etiologice, patogenice sau evolutive în sindromul de HTP (tabelul III). Selectarea metodelor de investigare mai complexe se face după evaluarea clinică, radiologică, ecografică şi electrocardiografică a pacientului cu HTP, în raport cu obiectivele dorite ale explorării.

TABELUL III

Evaluarea paraclinică în diagnosticul HTP

Cauza potențială a HTP	*Explorare*	*Rezultate*
HTP venocapilară (valvulopatii mitrale, IVS)	2 D-Eco+Doppler PCP Rx pulmonar	– gradient mitral crescut – volum crescut al cavităților stângi – FE a VS, scăzută – leziuni valvulare >15 mm Hg – aspect de stază pulmonară venocapilară
HTP tromboembolică	Scintigramă pulmonară de perfuzie/ventilație Angiografie pulmonară	– defecte de perfuzie – amputarea unor ramuri ale AP
HTP prin boli de parenchim pulmonar	Probe ventilatorii Ex. Rx toracic Gaze sanguine DLCO	– disfuncție obstructivă și/sau restrictivă – hipertransparența, fibroză interstițială, AP dilatate – hipoxemie ± hipercapnie – scăzut în boli interstițiale
HTP prin cardiopatii compensate	2 DE+Doppler+TEE Cateterism cardiac	– evidențierea șuntului și a debitului de șunt – HTP, DC, RVP
HTP din boli de colagen, vasculite	Determinări imunologice Biopsie pulmonară sau din alte țesuturi	– modificări biologice specifice

CAPITOLUL XXII

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMITIVĂ

Prof. dr. LEONIDA GHERASIM

Hipertensiunea pulmonară primitivă (HTPP) reprezintă o boală sau un grup de boli, caracterizată prin creşterea presiunii arteriale pulmonare şi a rezistenţei vasculare pulmonare, fără o cauză precizată. Diagnosticul se face prin excludere, după ce s-au eliminat, adesea prin metode de explorare complexe, HTP secundare.

HTPP este o afecţiune rară, fiind identificată la aproape 1% din toate cazurile de cord pulmonar cronic (CPC) examinate necropsic. Majoritatea cazurilor se întâlnesc între 20 şi 40 de ani, dar există şi forme familiale diagnosticate la copii, dar şi diagnostice de HTPP la vârsta de 60 de ani. Boala este mai frecventă la femei tinere (raport F/B de 1,7 la 1), uneori cu o sarcină înainte de debutul simptomatologiei.

În 1975 un comitet de experţi OMS a clasificat HTPP în *3 tipuri morfologice: arteriopatia pulmonară plexogenă, arteriopatia pulmonară trombotică şi boala venoocluzivă pulmonară.* În ultimul timp s-a adăugat la acestea un nou tip, excepţional întâlnit: hemangiomatoza capilară pulmonară. Toate tipurile morfologice semnalate au acelaşi tablou clinic şi evoluţie similară, astfel încât deosebirea între ele se face exclusiv pe baza datelor morfologice.

În practică, unii clinicieni folosesc termenul de HTPP numai pentru arteriopatia pulmonară plexogenă – care este şi forma cea mai frecventă (>50% din cazuri). Există, de asemenea, tendinţa ca boala venoocluzivă pulmonară şi hemangiomatoza capilară pulmonară să fie considerate entităţi distincte. Din motive didactice HTPP este prezentată unitar, cu sublinierea particularităţilor morfologice a fiecărui tip.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile morfopatologice în HTPP se găsesc în arterele musculare mici, distale şi în arteriole. Vasele pulmonare elastice intra- şi extrapulmonare sunt dilatate, cu pereţii îngroşaţi şi cu leziuni de ateroscleroză, în special în formele cu HTP severă.

Modificările microscopice vasculare sunt diferite însă în cele 3 tipuri de HTPP, clinic descrise.

În **arteriopatia pulmonară plexogenă** leziunile sunt cele mai complexe şi heterogene. Hipertrofia mediei arteriolare reprezintă un element constant: se presupune că aceasta este rezultatul unei vasoconstricţii intense şi prelungite în arterele pulmonare musculare şi că vasoconstricţia ar reprezenta primul eveniment în patogeneza arteriopatiei pulmonare plexogene. Proliferarea intimală concentrică şi fibroza urmează ca leziune hipertrofiei medie şi contribuie suplimentar la producerea obstrucţiei vasculare. Frecvent, mai ales în HTPP severă, se constituie leziuni de necroză fibrinoidă în arteriole, prin insudarea de fibrină în peretele arteriolar şi necroza miofilamentelor (arterită necrotizată). Ulterior, apar în arterele afectate de arterita necrotizată, leziuni „plexiforme" considerate specifice pentru HTPP. Ele sunt constituite dintr-un plex de mici canale care umplu lumenul unei artere musculare dilatate cu pereţi atrofici, în care media are leziuni de necroză fibrinoidă. În general, în tipurile avansate de leziuni vasculare pulmonare, pot apărea microtromboze, care se organizează sau se repermeabilizează, amplificând obstrucţia vasculară pulmonară.

În **arteriopatia pulmonară trombotică** leziunile sunt numai în parte asemănătoare cu cele din tipul precedent. Histologic există hipertrofia mediei arteriolelor dar cu fibroză intimală excentrică şi numeroşi trombuşi recanalizaţi, unii apărând exclusiv ca leziuni intimale fibroase. Se presupune că la originea leziunilor s-ar găsi un microembolism pulmonar recurent (fără sursă evidenţiabilă) sau microtromboze *in situ* urmând unei patologii a endoteliului vascular pulmonar. Nu se ştie sigur dacă microtrombii reprezintă un fenomen primar sau secundar, deoarece astfel de microtrombi se întâlnesc şi în arteriopatia pulmonară plexogenă.

În **boala venoocluzivă pulmonară,** caracterul histologic major al afecţiunii îl reprezintă prezenţa de trombi organizaţi şi recanalizaţi în venele pulmonare şi venule; secundar pot apărea modificări în capilarele şi arteriolele pulmonare şi în alte structuri ale parenchimului pulmonar. Trombii din venulele pulmonare se asociază cu fibroză intimală eccentrică, nu numai în vasele venoase dar şi în arteriolele musculare. Venele şi venulele dezvoltă hipertrofia mediei, capilarele alveolare sunt extrem de congestionate, limfaticele pleurale şi peribronhovasculare sunt dilatate, interstiţiul este edematos şi alveolele conţin numeroase macrofage încărcate cu hemosiderină. Uneori se pot constitui şi leziuni de hipertrofie a mediei şi fibroză intimală nonlaminară eccentrică şi concentrică în arteriolele pulmonare.

Tipurile histologice prezentate au modificări comune, dar şi unele specifice, care nu se pot deosebi decât prin studii riguroase; tabloul lor clinic însă şi severitatea HTP sunt comparabile în cele trei tipuri.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia HTPP rămâne până în prezent neprecizată.

Vasoconstricția arteriolară pulmonară ar reprezenta un mecanism major, așa cum o arată studiile histologice și răspunsul la terapia vasodilatatoare. Se presupune că HTP se dezvoltă la persoane predispuse și că posibilii „triggeri" (factori declanșanți) ai vasoconstricției pulmonare la persoane susceptibile ar fi: medicamente și toxine, boli autoimune, creșterea fluxului pulmonar și forțele de frecare, injurii pulmonare și creșterea tonusului simpatic (inducând modificări morfofuncționale prin catecolamine). Formele familiare de HTP (aprox. 5–10% din toate cazurile) ar întări supoziția unei predispoziții individuale. Dacă vasoconstricția pulmonară reprezintă un fenomen primar sau secundar este încă o problemă neprecizată; ea constituie însă o componentă importantă a fiziopatologiei bolii.

Endoteliul vascular pulmonar joacă, foarte posibil, un rol esențial în producerea bolii, prin mediatorii locali care contribuie la controlul tonusului vasomotor și prin acțiunea sa de menținere a echilibrului fluido-coagulant.

În HTPP s-ar produce un dezechilibru între factorii vasodilatatori și cei vasoconstrictori, ca urmare a injuriei sau disfuncției endoteliale. Astfel, producerea de tromboxan – față de prostaciclină – ar fi crescută, primul inducând vasoconstricție pulmonară și agregare plachetară. Endotelina, de asemenea, un puternic vasoconstrictor și mitogen, are în HTPP nivele circulante crescute și o producție locală crescută în endoteliul arterial pulmonar.

Injuria endotelială poate produce, de asemenea, tromboză *in situ*, transformând patul vascular pulmonar cu proprietăți anticoagulante (datorită eliberării de prostaciclină și inhibitori ai activatorului plasminogenului), într-o arie cu proprietăți procoagulante.

Deși procesul patologic poate fi mai complex (fig. 1), se poate conchide că injuria endotelială conduce la eliberara de substanțe chemotactice și, consecutiv, la migrarea de celule vasculare netede în peretele vascular. În plus, injuria endotelială, cuplată cu o eliberare excesivă de mediatori locali activi, promovează o stare procoagulantă, cu obstrucție vasculară consecutivă. În final se produce un proces progresiv de remodelare vasculară și un grad progresiv de obstrucție vasculară pulmonară.

Unele condiții patologice se asociază mai frecvent cu HTPP, sugerând cel puțin existența mai multor factori predispozanți pentru boală.

Folosirea agenților anorexigeni (aminorex, fenfluramine), în perioada 1970, a dus la o adevărată epidemie de HTP, până la eliminarea lor de pe piață. Modificările patologice în HTP asociată cu folosirea de aminorex au fost identice cu cele întâlnite în arteriopatia pulmonară plexogenă.

Dezvoltarea unui sindrom de HTP a fost semnalată, de asemenea, după folosirea de *L. triptofan* (pentru insomnie, depresie), după unii *agenți chimioterapici* (carmustină, bleomicină, ciclofosfamidă, etoposide), după *inhalarea de cocaină*, precum și în *sindromul toxic produs de untdelemn alterat* (Spania, 1981).

Asocierea între HTP și hipertensiunea portală este mai de mult semnalată; aprox. 2% din pacienții spitalizați pentru hipertensiune portală ar avea HTP. Hipertensiunea portală fie precede, fie este diagnosticată concomitent cu HTP,

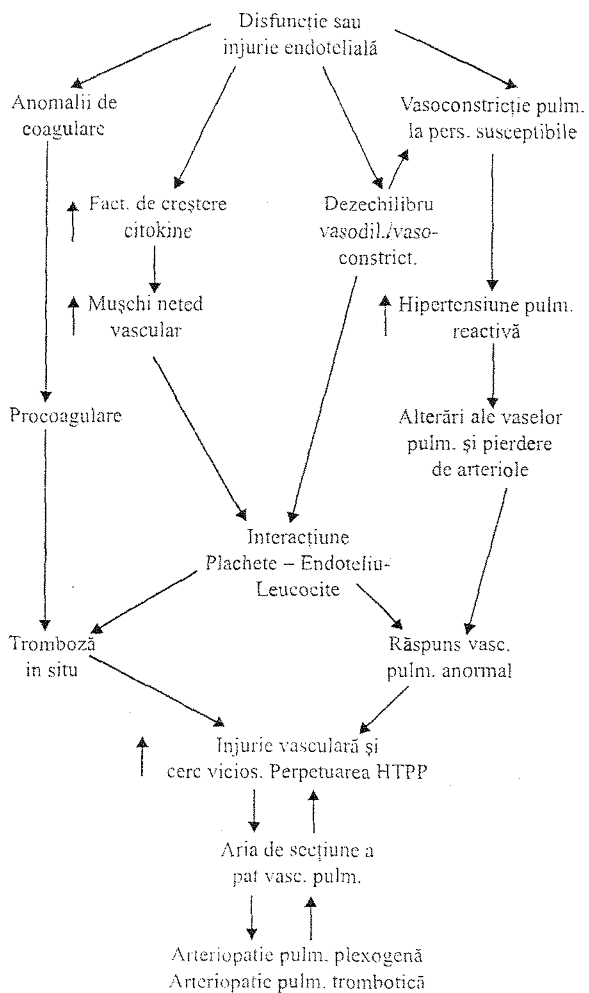


Fig. 1. – Posibila patogeneză a HTPP (după Rubin L.J. și colab., 1993).

sugerând ipoteza că în hipertensiunea portală, vasele pulmonare sunt expuse la substanțe vasoactive (produse de boala hepatică), care induc vasoconstricție sau efect toxic endotelial. La examenul patologic, bolnavii cu hipertensiune portală – cu sau fără ciroză – au arteriopatie pulmonară de tip plexogenic sau de tip microtrombotic.

În ultimul timp a fost semnalată *asocierea între HTPP și infecția cu HIV.*

FIZIOPATOLOGIE

Circulația pulmonară normală constituie un circuit cu flux mare și rezistență scăzută, care are capacitatea să se dilate și să recruteze teritorii noi, pentru a se adapta la creșterea de flux. Aceste două mecanisme adaptative, previn creșterea marcată a presiunii arteriale pulmonare, chiar când fluxul sanguin pulmonar crește de 3–5 ori. În condiții de HTP, inclusiv în HTPP, aceste mecanisme de adaptare se pierd, ducând la creșterea presiunii arteriale pulmonare și la creșterea sa suplimentară la efort. Ca răspuns la creșterea postsarcinii, VD se hipertrofiază, iar HVD menține DC normal în repaus, fără o creștere corespunzătoare la efort, cu toată creșterea presiunii de umplere a VD. În măsura în care boala pulmonară progresează, VD nu mai este capabil să-și mențină funcția normală în prezența unei rezistențe pulmonare crescute, și DC scade. În paralel, se poate produce ischemie ventriculară dreaptă, ca urmare a creșterii tensiunii parietale și a frecvenței cardiace. Apariția difuncției ventriculare drepte conduce la creșterea progresivă a presiunilor diastolice în cordul drept și la apariția insuficienței tricuspidiene și a stazei venoase sistemice.

Hipertrofia și dilatația VD din HTPP afectează, de asemenea, funcția diastolică a VS, conducând la creșterea moderată a presiunii telediastolice în VS și a presiunii capilare blocate.

Manifestările clinice ale HTPP sunt dependente astfel de severitatea HTP, de gradul afectării VD și, implicit, de DC – scăzut sau incapabil de a crește la efort –, precum și în mai mică măsură de ischemia miocardică și eventuala disfuncție diastolică a VS.

TABLOU CLINIC

Tulburările funcționale încep insidios, în câteva luni sau chiar ani, și rareori abrupt. Inițial tulburările principale sunt dispneea de efort și o extremă fatigabilitate, pentru care nu se găsesc explicații la examenul clinic obiectiv.

În măsura în care HTP devine semnificativă și DC este scăzut sau fix, apar unele manifestări sugestive: *dispneea progresivă de efort* – evoluând până la dispneea de repaus, *fatigabilitate și angină de efort.* Mai târziu pot fi consemnate *sincope de efort, hemoptizii și cianoză.*

Dispneea de efort și fatigabilitatea sunt rezultatul limitării creșterii DC care rămâne astfel fix, și a dezechilibrului dintre aportul de oxigen și necesități, cu acidoză tisulară periferică și stimulare reflexă a respirației. Sincopele sau

echivalentele sale nu sunt de origine aritmică şi sunt similare ca explicaţie fiziotapologică cu cele întâlnite în stenoza aortică strânsă. De notat că sincopa este excepţională în HTP secundară.

Durerea anginoasă, tipică sau atipică, răspunde inconstant la nitroglicerină; frecventa sa asociere cu cianoza a dus la crearea termenului de „angină hipercianotică". Ischemia miocardică (în special a VD hipertrofiat) şi posibil stimularea presoreceptorilor din pereţii arterelor pulmonare mari, reprezintă explicaţii probabile ale anginei.

Relativ tardiv în evoluţie apar cianoza, atât prin mecanism periferic, prin extracţie crescută de O_2, cât şi prin şunt dreapta-stânga la nivelul foramen ovale patent sau a anastomozelor bronhopulmonare.

Cu *dezvoltarea insuficienţei cardiace drepte,* simptomele se agravează, apar edeme la membrele inferioare, dureri în hipocondrul drept prin stază hepatică şi eventual ascită.

Examenul obiectiv este variabil în raport cu stadiul evolutiv al bolii: iniţial se găsesc numai semne clinice de HTP şi HVD, pe când mai tardiv se instalează semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă, de cele mai multe ori refractară la tratament.

Examenul fizic pulmonar este normal, contrastând cu tahipneea de repaus, tahicardia regulată şi TA scăzută.

Inima poate fi de volum aparent normal sau considerabil mărită spre dreapta. În contrast cu şocul apexian, care este puţin amplu, se observă o pulsaţie sistolică parasternală stângă sau în regiunea subxifoidiană, expresie a HVD.

Zgomotul al II-lea la pulmonară este invariabil mult întărit şi adesea palpabil; adesea se constată şi o dedublare a zgomotului II care variază puţin cu respiraţia. Se mai pot găsi: clic sistolic în focarul pulmonarei, suflu de ejecţie pulmonar sau/şi suflu diastolic de insuficienţă sigmoidiană pulmonară. Când apar semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă, examenul clinic obiectivează semnul Harzer, galop drept protodiastolic şi/sau presistolic, suflu de insuficienţă tricuspidiană funcţională, vene jugulare destinse – cu unde „a" proeminente – şi semne de congestie venoasă sistemică.

În această etapă (de insuficienţă cardiacă dreaptă) bolnavii sunt consideraţi ca având o cardiopatie mitrală decompensată sau cord pulmonar cronic, deşi numeroase argumente de istoric, examen general, cardiac şi pulmonar, pledează împotriva acestor elemente.

EXPLORARE

Întrucât diagnosticul de HTPP este unul de excludere, în primul rând a diverselor tipuri etiologice de HTP secundare, explorarea paraclinică, adesea complexă, este indispensabilă.

Explorarea vizează nu numai excluderea unor alte diagnostice, dar şi precizarea severităţii HTP şi a consecinţelor sale, de care este strâns corelat prognosticul.

În tabelul I sunt sintetizate metodele posibile de evaluare, pentru precizarea tuturor problemelor etiologice, morfologice şi evolutive ale unui caz dat.

TABELUL I

METODE DE EXPLORARE ÎN HTPP

Radiografia toracică	Tomografia computerizată
Electrocardiograma	Teste funcționale respiratorii
Ecocardiografia	Teste de efort cardiopulmonar
Scintigrafia pulmonară de perfuzie/ventilație	Studii serologice pentru boli de colagen
Angiografia pulmonară	Biopsia pulmonară
Angiografia radionuclidică	Cateterismul cardiac

Unele date de explorare necesită câteva sublinieri; multe dintre ele se regăsesc și la capitolul „Cordul pulmonar cronic".

Electrocardiograma arată în mod obișnuit deviația ÂQRS la dreapta și semne de HVD, cu modificări secundare ale undei T. Modificările ECG nu sunt totdeauna paralele cu severitatea HTP, dar sunt mult mai accentuate decât în CPC prin BPOC. Tahiaritmiile supraventriculare, rareori întâlnite în HTPP, sunt prost tolerate, din cauza dependenței umplerii ventriculare de sistola atrială.

Radiografia toracică este în mod excepțional nomală (aprox. 5% din cazuri) și numai în cazurile cu HTP moderată. În peste 90% din cazuri se găsesc semne de HTP și eventual de dilatație a cordului drept: bombarea trunchiului AP, vasele din hil lărgite, amputarea imaginii unui ram arterial pulmonar dilatat, arcul inferior drept bombat etc.

Ecocardiografia este utilă pentru aprecierea gradului de afectare morfologică și funcțională a cordului drept (în special cu VD), pentru determinarea neinvazivă a presiunii arteriale pulmonare și pentru excluderea unor cardiopatii congenitale și valvulare, care se pot confunda cu HTPP. Printre elementele ecografice mai importante sunt: dilatația VD și a AD; creșterea grosimii pereților VD; mișcarea sistolică paradoxală a septului interventricular; eventual reducerea diametrelor VS și semne de redistribuție a umplerii VS din protodiastolă în telediastolă, reflectând scăderea complianței VS. Examenul Doppler poate aprecia existența insuficienței tricuspidiene, eventual a insuficienței sigmoidiene pulmonare, precum și gradul și severitatea HTP. Explorarea transesofagiană detectează mai ușor foramen ovale patent, care survine tardiv în evoluția bolii.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie/ventilație exclude relativ ușor trombolismul cronic, drept cauză a HTP, dacă scintigrafia nu demonstrează cel puțin un defect segmentar de perfuzie.

Explorarea funcțională pulmonară nu decelează anomalii funcționale, sau decelează cel mult reduceri nesemnificative ale volumelor pulmonare, fără semne de obstrucție de căi respiratorii; inconstant se poate găsi o reducere a capacității de difuziune a CO (DCO). Prezența unor modificări obstructive sau restrictive, moderate sau severe, sugerează un alt diagnostic decât HTPP. De regulă există o hipoxemie moderată cu hipocapnie; hipoxemia severă se poate întâlni în HTPP, fie datorită unui șunt intracardiac (via foramen ovale patent), fie prin deprimarea severă a DC.

Biopsia pulmonară este rar necesară pentru a diferenţia HTPP de HTP secundară sau diversele tipuri morfologice de HTPP. Metoda se dovedeşte indispensabilă pentru separarea HTPP de HTP tromboembolică cronică (prin microembolism recurent) sau de boala venoocluzivă pulmonară. Separarea celor 3 tipuri morfologice are implicaţii prognostice şi terapeutice; diferenţierea morfologică este adesea dificilă şi necesită un morfopatolog cu lungă experienţă în patologia vasculară pulmonară.

Cateterismul cardiac constituie o metodă indispensabilă pentru confirmarea diagnosticului de HTPP şi adesea pentru orientarea tratamentului (cu vasodilatatoare).

Presiunile sistolice şi diastolice în VD şi AP sunt mult mărite şi ating adesea nivele sistemice. DC este de obicei scăzut în repaus şi fix. Când boala este avansată şi apare insuficienţa cardiacă dreaptă, presiunea telediastolică în VD şi presiunea atrială dreaptă cresc. Presiunea pulmonară capilară blocată este normală în HTPP, dar presiunea de umplere a VS poate creşte moderat în caz de HTPP severă (prin disfuncţie diastolică a VS). În boala venoocluzivă pulmonară, se poate produce un gradient între presiunea capilară pulmonară blocată şi presiunea telediastolică în VS.

Determinante hemodinamice în HTPP sunt un indicator esenţial de prognostic; creşterea severă a PAP şi RVP, absenţa unui răspuns favorabil la vasodilatatoare, creşterea presiunii în AD şi DC sau indexul cardiac scăzut, semnifică elemente de prognostic sever.

ISTORIA NATURALĂ ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia clinică a HTPP este inexorabil spre deces, în afara tratamentului chirurgical de transplantare. Majoritatea pacienţilor sunt simptomatici cu 2–3 ani înainte de precizarea diagnosticului. Decesul se produce în câţiva ani prin insuficienţă cardiacă progresivă, sau subit, în special la efort. Bolnavii sunt extrem de fragili şi pot deceda în timpul unei explorări diagnostice (angiogafie pulmonară, cateterism) sau în cursul unei anestezii generale. De la instalarea insuficienţei cardiace drepte, decesul se produce în câteva luni.

Au fost semnalate puţine cazuri cu stare clinică stabilă mai mulţi ani sau chiar regresia tulburărilor hemodinamice.

TRATAMENT

În lipsa unui factor etiologic cunoscut, tratamentul HTPP are drept obiective reducerea presiunii arteriale pulmonare (şi eventual a vasoconstricţiei) şi ameliorarea debitului cardiac şi implicit a manifestărilor clinice dependente de tulburările fiziopatologice principale. Deşi pe ansamblu rezultatele tratamentului sunt modeste, unele progrese au fost consemnate în ultimii 5–10 ani.

Măsurile generale se pot dovedi utile. Pacienţii trebuie să evite eforturile fizice deosebite, în timpul cărora şi presiunea arterială pulmonară creşte brusc,

cu posibila apariție a sincopei sau morții subite. La fel, sarcina trebuie contraindicată, decesul putând surveni în special în timpul travaliului. Contraceptivele orale pot agrava HTP.

Administrarea de O_2, cu debit mic nu ameliorează nivelul HTP, care este foarte frecvent fixă și nu este dependentă de hipoxia alveolară. În schimb oxigenoterapia devine necesară în caz de hipoxemie de repaus sau la bolnavii cu insuficiență cardiacă dreaptă, care au o extracție de oxigen crescută. Sa O_2 trebuie menținută peste 90–92%.

Terapia anticoagulantă este recomandată, plecându-se de la ideea că fenomenele tromboembolice în circulația pulmonară joacă un rol important în inițierea HTPP sau cel puțin în progresia ei. Anticoagularea ar reduce tromboza *in situ* în vasele pulmonare afectate de procesul patologic. Datele histologice par să confirme această ipoteză cel puțin la 1/3 din bolnavii cu HTPP, justificând astfel anticoagularea ca profilaxie pentru tromboembolism.

Se administrează astfel, à la longue, anticoagulante orale (antivit. K), în doze suficiente pentru a prelungi timpul de protrombină la aprox. 1,3–1,5 ori timpul de control.

În unele stadii anticoagularea s-a asociat cu ameliorarea semnificativă a ratei de supraviețuire.

La bolnavii care dezvoltă semne de insuficiență cardiacă dreaptă, se pot administra **diuretice și eventual glucozizi digitalici.** Diureticele reduc volumul intravascular crescut și congestia hepatică și uneori ameliorează dispneea. Dozele folosite trebuie să fie mici (20–40 mg/zi), evitându-se diureza importantă, care reduce presarcina și DC, compromițând astfel folosirea vasodilatatoarelor. Digitala are indicație când insuficiența cardiacă dreaptă din HTPP evoluează cu FA; de altfel rolul său inotrop pozitiv este discutabil în tratamentul HTPP. Unii autori recomandă folosirea digitalei concomitent cu a blocanților de calciu în HTPP, pentru a contracara eventualul efect inotrop negativ al acestora.

Folosirea **vasodilatatoarelor** în tratamentul HTPP se bazează pe premiza că în această boală este prezentă vasoconstricția pulmonară, de diverse grade, și astfel chiar o mică reducere a postsarcinii VD, ar produce o ameliorare substanțială a debitului cordului drept. Limitele acestui concept rezultă din faptul că majoritatea pacienților au o HTP „fixă" și că vasodilatatoarele au efect principal sistemic și nu selectiv pe vasele pulmonare.

Vasoreactivitatea, premiză esențială a eficienței medicației vasodilatatoare, ar fi prezentă numai la 1/4 din bolnavii cu HTPP. La ceilalți administrarea de vasodilatatoare fie crește DC, fără să afecteze presiunea arterială pulmonară, fie scade nivelul TA sistemice, fără să modifice DC care rămâne fix.

Selecția pacienților pentru o eventuală terapie vasodilatatoare orală se face, în prezent, prin administrarea în perfuzie i.v. de prostaciclină, monitorizându-se hemodinamica sistemică și pulmonară, DC și CaO_2. La pacienții la care se constată o reducere a PAP fără modificarea sau cu creșterea DC, sau o creștere a DC fără modificarea semnificativă cu PAP, se administrează în cură lungă nifedipină 60 mg/zi sau diltiazem până la 600 mg/zi.

Rezultatele tratamentului cu aceste blocante de calciu sunt încurajatoare, dar numai la o subgrupă de bolnavi cu HTPP.

Efectele adverse majore ale blocanților de calciu în HTPP sunt reducerea DC prin efectul inotrop negativ, hipotensiunea sistemică, uneori accentuarea

hipoxemiei şi, eventual, edemele (care pot fi confundate cu cele din insuficienţa cardiacă).

Alte vasodilatatoare cu IEC, nitraţi, hidralazină, nu au dat rezultate favorabile şi folosirea lor nu este recomandabilă.

În ultimul timp, perfuzia intravenoasă à la longue de prostaciclină – folositoare o pompă de infuzie portabilă – s-a dovedit că poate stabiliza condiţia hemodinamică şi clinică a bolnavilor. Această metodă terapeutică este folositoare până la efectuarea transplantului la bolnavii severi, şi la care terapia vasodilatatoare este contraindicată sau nu a realizat vreun beneficiu.

Tratamentul eroic al HTPP îl reprezintă **transplantul cord-plămân**, sau transplantarea unuia sau ambilor plămâni.

Problemele complexe pe care le ridică transplantarea, fac ca metoda să fie aplicată unui număr extrem de limitat de bolnavi. Eventuala indicaţie de tratament se referă la bolnavii cu HTPP şi insuficienţa cardiacă clasa funcţională III sau IV NYHA, refractari la tratamentul medical.

Ameliorarea simptomelor în HTPP severă sau a insuficienţei cardiace drepte refractare, se poate realiza prin septostomie atrială, metodă în parte experimentală.

CAPITOLUL XXIII

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Prof. dr. L. GHERASIM

Termenul de embolism pulmonar se referă la condiția patologică care rezultă din embolizarea în arterele pulmonare și obstrucția consecutivă, a trombușilor formați în sistemul venos sau/și în cordul drept. Rareori trombușii se formează in situ în arterele pulmonare, dar produc tulburări similare cu cei embolizați.

Termenii de tromboembolism pulmonar sau tromboembolie pulmonară (TEP), tromboembolism venos, au același înțeles ca termenul de embolie sau embolism pulmonar (EP).

Incidență. Incidența TEP în populația generală este extrem de greu de apreciat, întrucât afecțiunea este subdiagnostică, multe episoade au manifestări nespecifice, iar datele necropsice sunt incomplete. În SUA s-ar produce anual peste 500 000 de TEP, cu minim 50 000 decese.

În serviciile de medicină internă, cardiologie, oncologie, neurologie, chirurgie, traumatologie, obstetrică-ginecologie, TEP este un diagnostic curent, corelat cu incidența mare a trombozei venoase profunde (TVP), la bolnavii îngrijiți de aceste specialități. Dar, cu ajutorul datelor clinice și pe baza mijloacelor convenționale de diagnostic, nu par a se recunoaște decât aproximativ 30% din episoadele embolice.

Studiile necropsice confirmă incidența generală deosebită a TEP, apreciată în jur de 15%, dar dacă se folosesc tehnici speciale de examen anatomic incidența poate atinge chiar 50%, la grupe speciale de bolnavi. După multe statistici, *TEP ar fi cea mai frecventă boală pulmonară letală,* depășind pneumoniile și cancerul bronșic.

ETIOLOGIE

Etiologia TEP se suprapune în bună parte cu cea a trombozei venoase (TV), embolia pulmonară fiind, în majoritatea cazurilor, complicație a TVP. Legătura dintre TV și EP a fost demonstrată inițial de Virchow, iar studiile moderne clinice, flebografice, explorările neinvazive ale axelor venoase principale, studiile anatomice, au reconfirmat această legătură.

În aproape 90% din cazuri sursa emboliei pulmonare se găsește într-o TVP, în special localizată la membrele inferioare. Sediul TV este factor important pentru TEP. În cazul EP masive sursa embolismului este aproape totdeauna o tromboflebită proximală, a axului venos ileofemural, în special vena femurală comună și vena iliacă externă; în această situație riscul EP este mare. Când TV este situată distal, în venele axiale ale gambei sau în plexul venos solear, riscul de EP este mic, chiar dacă nu se efectuează un tratament anticoagulant. Sursa venoasă a EP nu este evidentă clinic decât la aprox. 1/3 din bolnavi și multe TV sunt asimptomatice sau semnele clinice de tromboflebită nu apar decât la câteva zile după producerea episodului embolic.

Într-o proporție de cazuri, care nu depășește 10–15%, *sursa EP se găsește în tromboza venei cave inferioare* – adesea rezultând din extensia trombozei femuroiliace-, în trombozele venoase din bazin (periuterine, periprostatice) și mai rar în trombozele situate la nivelul venei cave superioare, venelor membrelor superioare sau gâtului. Tromboflebitele superficiale, inclusiv flebita de cateter, reprezintă o cauză foarte rară de TEP; ele produc embolii, numai în condiții speciale, ale extensiei la axul venos profund.

Sursa EP poate fi, *la mai puțin de 10% din bolnavi, trombușii situați în cordul drept,* în special în caz de FA cronică, infarct de VD, cardiomiopatie; de multe ori tromboza intracardiacă coexistă cu TV.

Tromboza pulmonară in situ este o cauză rară de TEP. Ea poate să complice hipertensiunea pulmonară (HTP) primitivă, HTP importantă și veche din valvulopatiile mitrale, bronhopneumopatia obstructivă cronică, infiltrarea tumorală a peretelui arterial. Diferențierea între tromboza in situ și embolia pulmonară nu este posibilă uneori, nici după examenul morfologic.

Dislocarea trombilor venoși și embolizarea pulmonară se face de multe ori imprevizibil: după o contracție musculară bruscă, în cazul creșterii tot bruște a presiunii venoase (strănut, tuse, defecație), la mers, după manevre de reducere a unei fracturi la membrul inferior afectat sau după masaj efectuat intempestiv. Un rol important în detașarea trombilor și embolizare, îl joacă, pe lângă modificările de presiune și flux venos, gradul de fixare a trombusului de peretele venos, vechimea acestuia, precum și sediul principal al TV. În general embolizarea se întâlnește mai frecvent în primele 3–7 zile de la debutul TV, când trombusul nu este bine ancorat de peretele venos și nu a început endotelizarea și organizarea sa. Frecvența sau gradul de embolizare – apreciat în medie la aprox. 20% – este mai mare în cazul trombozei proximale ileofemurale decât în cea situată sub venele poplitee și de asemenea mai mare la bolnavii chirurgicali sau în tromboflebitele postpartum decât la bolnavii medicali.

Întrucât TEP este precedat în marea majoritate a cazurilor de TV, factorii etiologici responsabili pentru cele două condiții patologice – cu excepția circumstanțelor speciale – sunt aceiași, formulați de Virchow: staza venoasă, injuria peretelui venos și hipercoagulabilitatea sanguină. Adesea, unul sau mai

mulți factori predispozanți – sau factori de risc – pot să fie identificați, deși TV și TEP pot să apară și în afara lor (vezi capitolul „Tromboza venoasă profundă"). O grupare a acestor factori se găsește în tabelul I. Identificarea și combaterea factorilor de risc constituie cea mai bună metodă de profilaxie a TV și TEP.

TABELUL I

Principalii factori de risc pentru TEP

Vârsta, peste 60 ani
Imobilizarea la pat, peste 3–5 zile
Insuficiența cardiacă congestivă
Infarctul acut de miocard, netratat cu anticoagulante
Neoplazii (ex.: localizare pulmonară, digestivă)
Intervenții chirurgicale mari pe abdomen, micul bazin
Chirurgia ortopedică a femurului și șoldului
Sarcina și perioada imediat postpartum
Contraceptive orale conținând estrogeni
Obezitatea
Antecedentele de TV sau TEP
Tulburări de coagulare, ex: trombocitemii, deficit de antitrombină III
Catetere venoase, menținute prelungit.

MORFOPATOLOGIE

Modificările morfopatologice în plămânul tromboembolic sunt de o mare diversitate, în raport cu volumul embolușilor, vechimea și gradul lor de fixare la peretele arterial pulmonar, precum și cu modificările perenchimului pulmonar consecutive.

Embolușii identificați în patul arterial pulmonar pot fi mari (embolism masiv sau major), medii și microembolușí (microscopici).

Embolia masivă este determinată de un embolus de calibru mare, cu diametrul de 1–1,5 cm, care obstruează minim o arteră pulmonară principală sau artere lobare și realizează o reducere de cel puțin 50% a patului vascular pulmonar. Embolușii mari rareori se găsesc fixați la peretele arterial, ei producând adesea deces subit sau rapid.

În embolismul pulmonar de volum mediu se găsesc trombuși roșii, aderenți sau neaderenți, în ramurile sublobare sau distal, în artere cu diametrul de 2–4 mm. Tromboembolismul mediu este multiplu în cel puțin 30% din cazuri, expresie a episoadelor embolice recurente. Originea trombilor de volum mediu se află în venele gambei sau venele din pelvis, dar ei pot proveni din trombi proximali ileofemurali, fragmentați și embolizați. În aprox. 30% din cazuri, dar uneori și mai puțin, embolismul mediu se însoțește de leziuni de infarct pulmonar (IP).

Microembolismul pulmonar este adesea ignorat, dacă nu se studiază microscopic, amănunțit, patul vascular pulmonar cu diametrul sub 1 mm. Rolul său este relativ puțin precizat, dar pare a fi important în HTP cronică tromboembolică.

Emboluşii ajunşi în patul vascular, în raport cu mărimea şi vechimea trombusului înainte de embolizare, *pot suferi un proces de fibrinoliză,* de *organizare* şi/sau *de recanalizare. Fibrinoliza* reprezintă un mecanism major, care reduce dimensiunea emboluşilor pulmonari; ea începe imediat şi se realizează prin activarea plasminogenului din sânge şi prin procesul de fibrinoliză din interiorul trombusului.

Organizarea cheagurilor începe cu infiltrarea cu fibrinoblaşti, monocite sau alte celule sanguine; trombusul este înlocuit de un ţesut fibros sau de o placă fibrointimală neobstructivă încorporată în peretele arterial. Leziunea este eccentrică, realizează diverse grade de obstrucţie vasculară – în general nesemnificative – şi se deosebeşte de leziunile concentrice găsite în arteriopatia pulmonară plexogenă (HTP primitivă). Uneori trombusul este recanalizat prin capilare de neoformaţie şi lumenul arterial devine parţial permeabil.

La aprox. 1% din totalul TEP, organizarea cronică a emboluşilor realizează obstrucţie vasculară semnificativă şi *HTP tromboembolică cronică.* Emboluşii organizaţi cronic se găsesc, mai frecvent, în arterele elastice mari, lobare sau segmentare, sau – mai rar – în arterele pulmonare musculare distale; în acest ultim caz leziunile arteriale sunt similare cu cele din HTP primitivă.

În plămânul tromboembolic se găsesc, cu incidenţă variată, leziuni de **infarct pulmonar** (IP). Acesta se constituie mai ales după TEP mediu sau distal, mai ales dacă la obstrucţia vasculară pulmonară se adaugă stază venoasă, reducerea fluxului sanguin în arterele bronşice, scăderea ventilaţiei locale, infecţie sau edem pulmonar. Aceste condiţii grăbesc infarctarea prin compromiterea circulaţiei bronşice – care oferă o alternativă de flux sanguin – sau prin favorizarea stazei în circulaţia intrapulmonară. IP se constituie în 24–28 ore de la obstrucţia trombotică a unui ram arterial pulmonar, dar apariţia acestei leziuni nu se constată decât la mai puţin de 30% din leziunile tromboembolice medii. După unii autori raportul embolie/infarct ar fi chiar de 10/1, astfel încât TEP cu IP ar constitui o situaţie relativ rară.

Din punct de vedere macroscopic, IP se prezintă ca un bloc de induraţie roşie, cu sediu subpleural şi cu o suprafaţă ce câtiva cm^2. Spre vârful infarctului se găseşte aproape totdeauna obstrucţia arterială tromboembolică.

Forma clasică a IP este triunghiulară, dar el poate avea şi o formă rotundă sau ovalară. De multe ori IP sunt multiple, denotând un tromboembolism recurent.

Microscopic, IP este o leziune de necroză ischemică pulmonară, constituită de o infiltraţie hemoragică apoplectică, atât interstiţială cât şi alveolară, precedată de o intensă congestie. Structurile pulmonare infiltrate suferă un proces de necroză ischemică, în timp ce vasele din aria de infarct – arteriole, capilare şi venule – se trombozează secundar.

Uneori, după TEP mediu leziunea pulmonară constituită nu este cea de IP (cu necroză ischemică), ci una de **atelectazie congestivă sau de infarct incomplet,** formată din eritrocite extravazate, edem localizat – fără necroze şi distrugerea pereţilor alveolari. Acest tip de leziune este rapid rezolutivă, în câteva zile, şi deseori confundată cu procese inflamatorii pulmonare.

Evoluţia morfologică a leziunii de IP este în majoritatea cazurilor spre rezoluţie – în 1–3 săptămâni – şi organizare fibroasă. Rareori însă, el poate avea o evoluţie prelungită, şi constituirea unei leziuni cavitare (de origine ischemică sau septică) sau unei leziuni pseudotumorale. Astfel de aspecte morfologice particulare conduc adesea la diagnostice clinice eronate.

În concluzie, în plămânul tromboembolic se pot găsi leziuni unice sau multiple, combinate, constituite simultan sau succesiv, explicând şi termenul de BTE adesea folosit. Astfel de leziuni sunt: embolia pulmonară masivă; embolii periferice, recente sau vechi; infarcte pulmonare unice sau multiple în diverse stadii de evoluţie; atelectazie congestivă; edem pulmonar localizat sau atelectazie în teritoriile adiacente infarctului; pleurită fibrinoasă asociată sau nu cu exsudat serofibrinos sau serohemoragic. În embolia pulmonară masivă se pot găsi dilataţie de cord drept, ischemie miocardică şi eventual tromboză în urechiuşa dreaptă.

FIZIOPATOLOGIE

Ca urmare a detaşării unui trombus, cel mai frecvent venos, şi embolizării sale în circulaţia arterială pulmonară, se produce obstrucţia completă sau parţială a fluxului sanguin într-o regiune pulmonară.

Obstrucţia vasculară conduce la apariţia unor tulburări respiratorii şi circulatorii, a căror intensitate este dependentă de mărimea embolusului şi deci de localizarea în patul vascular pulmonar, de răspunsul neuroumoral, precum şi de starea cardiopulmonară anterioară episodului embolic. În raport cu aceste elemente apar tulburările fiziopatologice respiratorii şi hemodinamice.

Tulburări respiratorii. Consecinţele respiratorii importante ale TEP sunt: 1. producerea unui „spaţiu mort" intrapulmonar; 2. bronho- şi pneumoconstricţia în zona afectată; 3. reducerea producţiei şi activităţii surfactantului în ariile pulmonare embolizate; 4. hipoxemia arterială.

În regiunea pulmonară cu embolie arterială, perfuzia pulmonară este mult redusă sau oprită dar ventilaţia păstrată, astfel încât *se constituie un „spaţiu mort" intrapulmonar alveolar.* Hiperventilaţia care apare de obicei în TEP, nu poate compensa spaţiul mort suplimentar.

De asemenea în zona pulmonară embolizată apar o *bronho- şi pneumoconstricţie,* mecanism homeostatic care tinde să reducă ventilaţia „spaţiului mort" adiţional. Fenomenele constrictive pe căile aeriene pot fi prezente numai în zonele embolizate, dar şi difuz. Ele ar fi induse de hipocapnia bronhoalveolară care rezultă din încetarea fluxului sanguin capilar pulmonar şi de serotonina şi prostaglandinele, eliberate din plachetele agregate la suprafaţa trombusului. Este probabil să intervină şi un mecanism reflex bronhoconstrictor, întrucât bronhoconstricţia diminuă după atropină şi izoproterenol. Global însă, bronho- şi pneumoconstricţia pot fi abolite prin inhalarea de aer bogat în CO_2, prin administrarea de heparină sau de antagonişti ai serotoninei.

Relativ rapid – în 2–3 ore – după embolie, *activitatea surfactantului scade* în ariile pulmonare embolizate. Scăderea devine severă în 12–24 ore, conducând la colaps alveolar şi transudare parţială de lichid interstiţial şi în spaţiul alveolar. Se constituie astfel, atelectazia congestivă (IP incomplet), leziune reversibilă şi care pare a fi mai frecventă decât IP în plămânul cu tromboembolism.

Reducerea perfuziei pulmonare, bronho- şi pneumoconstricţia, scăderea activităţii surfactantului – în regiunea cu embolie pulmonară – tind să reducă de volum regiunea de plămân embolizată. Consecinţele acestor tulburări fizio-

patologice sunt: modificări ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, descreşterea complianţei pulmonare, creşterea rezistenţei la flux; ele au efecte direct asupra mecanicii ventilatorii şi schimburilor gazoase.

În formele de TEP masiv apare hipoxemia, tulburarea fiziopatologică respiratorie majoră. Ea se constituie rapid, poate apărea şi la obstrucţii vasculare sub 50% – dacă există o afectare pulmonară anterioară –, dar de regulă este nelipsită în embolia masivă. La nivelul de PaO_2 sub 60 mmHg, hipoxemia induce un răspuns simpatic şi tulburări în reglarea cardiocirculatorie. Mecanismele de producere ale hipoxemiei sunt multiple, dar cel mai important este perturbarea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$; mai pot interveni: scăderea difuziunii gazelor, şunt intrapulmonar, desaturarea venoasă marcată periferică (în caz de insuficienţă cardiacă sau de hipotensiune severă) şi eventual bronhospasmul.

Dispneea severă, cu aspect de tahipnee, este manifestarea clinică principală a tulburărilor fiziopatologice respiratorii. La producerea tahipneei contribuie: hipoxemia, activarea aferenţelor vagale pulmonare, stimularea receptorilor pulmonari juxtacapilari (receptorii J, prin creşterea lichidului interstiţial) şi a receptorilor „iritanţi" din căile aeriene. Urmarea hiperventilaţiei este scăderea $PaCO_2$, hipocapnia însoţind hipoxemia severă – constituind semne specifice ale insuficienţei respiratorii din TEP.

Modificările fiziopatologice respiratorii semnalate se regăsesc în TEP masiv sau în embolismul submasiv evoluând la bolnavii cu afectare pulmonară anterioară. În EP medie-mică şi în IP pe un plămân anterior normal, tulburările respiratorii sunt minime.

Tulburări cardiocirculatorii (hemodinamice). Principalele consecinţe hemodinamice ale TEP sunt: 1. hipertensiunea arterială pulmonară acută; 2. supraîncărcarea acută prin presiune (rezistenţă) a cordului drept; 3. hipotensiunea arterială şi şocul cardiogen; 4. afectarea perfuziei coronare. Apariţia acestor tulburări şi amploarea lor este dependentă, ca şi pentru modificările respiratorii, de gradul obstrucţiei mecanice a circulaţiei pulmonare, de intervenţia factorilor reflecşi şi umorali şi de starea cardiopulmonară preexistentă.

1. Obstrucţia tromboembolică pulmonară semnificativă reduce brusc suprafaţa de secţiune a patului vascular pulmonar, urmată de *creşterea rezistenţei la fluxul sanguin şi de HTP acută.* Gradul obstrucţiei mecanice este factorul principal care determină apariţia şi gradul HTP. La persoane normale este necesară o reducere de minim 50% a suprafeţei de secţiune a patului vascular pulmonar, pentru a produce o HTP semnificativă (PAP medie de minim 30 mm). În EP masivă la om se produce o obstrucţie tromboembolică de minim 50% – dar poate ajunge şi la 70% – astfel încât HTP acută, de cauză obstructivă este tulburarea hemodinamică principală şi iniţială.

În producerea HTP acute intervin, pe lângă gradul obstrucţiei embolice, factori vasoconstrictivi. Ei ar fi în special prezenţi în cazul emboliilor pulmonare în artere pulmonare mai mici. Mecanismele vasoconstrictoare sunt în parte neurogene, reflexe şi în parte mediate umoral. Serotonina şi tromboxanul, eliberate din trombocitele încorporate sau aderente de trombus, ar induce atât vasoconstricţia cât şi bronhoconstricţia.

Hipoxemia produsă de TEP constituie de asemenea un factor de vasoconstricţie pulmonară.

2. *Supraîncărcarea acută prin presiune a VD* este urmarea directă a HTP acute. De regulă, HTP acută antrenează mecanisme compensatoare acute la nivelul VD – mecanismul adaptativ Frank-Starling de dilatare cardiacă şi creşterea tonusului simpatic – care tind să realizeze un DC adecvat. Din cauza structurii musculare specifice, VD normal tolerează pentru scurt timp creşteri ale PAP medii mai mari de 40 mmHg; la valori superioare se produce creşterea volumului şi presiunii telediastolice în VD, scăderea DC şi a indexului cardiac şi în final tulburări fiziopatologice specifice de insuficienţă cardiacă dreaptă acută. Creşterea acută a presiunii în VD poate să afecteze advers şi funcţia VS, din cauza interdependenţei celor doi ventriculi. Astfel, creşterea presiunii de la nivelul VD poate deplasa septul interventricular spre VS, producând o scădere a umplerii diastolice şi a volumului telediastolic al acestuia.

La bolnavii cu TEP care au o afecţiune cardiopulmonară preexistentă, cu modificări caracteristice la nivelul patului vascular pulmonar şi al VD, HTP semnificativă poate să apară la nivele de obstrucţie vasculară pulmonară de 25–30%, şi chiar mai mici – explicând gravitatea TEP de exemplu la cardiaci.

3. *Hipotensiunea arterială şi şocul cardiogen* se pot instala în TEP, dacă DC este sever scăzut şi mecanismele reglatoare periferice depăşite. În producerea şocului cardiogen mai pot interveni în afara scăderii severe a DC prin mecanism obstructiv: hipoxemia severă, reflexul depresor Bezold-Jarish, ischemia miocardică.

4. *Perfuzia coronară* este menţinută iniţial în TEP masiv, dar ea poate scădea, dacă se instalează hipotensiunea arterială severă şi şocul. Ischemia miocardică consecutivă, potenţată şi de hipoxemie, este difuză, dar predomină la nivelul VD supraîncărcat prin presiune. Dacă circulaţia coronară era anterior afectată, ischemia miocardică acută poate fi localizată predominent subendocardic în arii din VS şi/sau VD.

Ansamblul modificărilor respiratorii şi hemodinamice care apar în TEP masiv – HTP acută, hipoxemia, eventual insuficienţa cardiacă dreaptă şi şocul cardiogen, definesc din punct de vedere fiziopatologic cordul pulmonar acut embolic.

Tulburările fiziopatologice, respiratorii şi hemodinamice, produse de TEP mediu sunt în mare parte diferite de cele produse de TEP masiv. În EP mediu, urmate sau neurmate de IP, dacă nu este prezentă o afectare cardiorespiratorie preexistentă, nu apar modificări hemodinamice semnificative şi nici hipoxemie – episodul embolic apărând ca o „boală pulmonară" limitată.

TEP repetitiv poate induce, în special, tulburări hemodinamice rapid progresive, cu HTP tromboembolică şi insuficienţă cardiacă dreaptă, toate evoluând subacut, situaţie cunoscută şi sub termenul de cord pulmonar subacut embolic.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale TEP sunt de o mare diversitate şi, în parte, nespecifice; ele reflectă diversitatea tipurilor anatomice şi consecinţele fiziopatologice ale TEP. Factorii care influenţează tabloul clinic sunt în principal mărimea obstrucţiei vasculare pulmonare – deci severitatea obstrucţiei embolice mecanice sau vasoconstrictive, durata obstrucţiei şi evident starea cardiopulmonară anterioară episodului embolic.

Caracterul nespecific şi polimorf al manifestărilor clinice se reflectă în corectitudinea diagnosticului formulat pe baza datelor clinice şi explorare convenţională, care nu depăşeşte 30% din cazuri. Cu toate acestea, având în vedere urgenţa unei sancţiuni terapeutice eficiente, diagnosticul de probabilitate de TEP trebuie făcut pe baze clinice. În eventualitatea în care semnele de TVP sunt prezente – ceea ce nu se întâlneşte decât la aprox. 30% din bolnavi – diagnosticul clinic este mult mai uşor, cu toată nespecificitatea unor manifestări.

Din punct de vedere didactic şi practic, tablourile clinice cele mai bine individualizate sunt cele de: 1. embolie pulmonară masivă; 2. infarct pulmonar; 3. HTP cronică tromboembolică. Există însă multiple aspecte clinice atipice şi intricări între TEP mediu, masiv sau recurent.

1. EMBOLIA PULMONARĂ MASIVĂ

Este o formă relativ rară de TEP, întâlnită mai ales în serviciile de chirurgie generală, ortopedie sau obstetrică-ginecologie. La peste 50% din cazuri, EP masivă produce deces în prima oră de la debut înainte ca tabloul clinic să se contureze suficient sau mijloacele terapeutice să fi devenit eficiente.

Embolia pulmonară masivă realizează tabloul clinic, clasic descris, de cord pulmonar acut, expresie a HTP acute obstructive, scăderii rapide a debitului cardiac, a hipoxemiei severe şi eventual a insuficienţei cardiace drepte acute.

Debutul manifestărilor clinice *este acut,* la un bolnav cu TVP manifestă clinic sau la un bolnav care însumează factori de risc pentru TEP, dar cu semne clinice absente de TVP. *Durerea toracică violentă,* frecvent retrosternală sau precordială, sugerând prin bruscheţea, severitatea şi caracterele sale, durerea de IM acut poate fi manifestarea clinică iniţială. Ea este însoţită invariabil de *dispnee severă, persistentă (tahipnee),* cu durata de minim 24 ore. La unii bolnavi dispneea este manifestarea iniţială şi proeminentă, mascând durerea care poate fi trecută de bolnav pe plan secundar. De multe ori frecvenţa respiratorie depăşeşte 30 resp./minut şi se însoţeşte de cianoză, centrală şi periferică. Există de regulă o discrepanţă între severitatea dispneei şi examenul obiectiv pulmonar, adesea normal sau cu modificări nesemnificative; de altfel examenul clinic pulmonar exclude cel mai adesea edemul pulmonar acut din IM acut. Dispneea severă se însoţeşte frecvent de un examen radiologic pulmonar aparent normal.

Uneori *sincopa* poate fi prima manifestare a TEP masiv, ea poate fi urmată de moarte subită sau se poate remite spontan. Sincopa este frecvent produsă de scăderea bruscă a DC şi tensiunii arteriale, şi deci a perfuziei cerebrale, dar ea poate urma unei tahiaritmii atriale sau ventriculare care complică EP.

Moartea subită poate fi de asemenea manifestarea de debut a TEP masiv; ea se produce în câteva minute sau în următoarele ore, într-un tablou de şoc cardiogen grav, cu sau fără insuficienţă cardiacă dreaptă acută sau aritmie ventriculară gravă. Din cauza frecvenţei deosebite a morţii subite coronariene, moartea subită prin TEP masiv este subdiagnosticată.

Examenul obiectiv descoperă frecvent sindrom de debit cardiac mic, până la şoc cardiogen, însoţit sau nu de semne de insuficienţă cardiacă dreaptă acută.

La examenul general bolnavul este palid prin vasoconstricţie, are transpiraţii profuze, tegumente reci, polipnee şi eventual cianoză la extremităţi. Sunt prezente

de asemenea: semne de hipoperfuzie cerebrală (agitație, torpoare, confuzie până la comă) și renală (oligurie sau anurie); hipotensiune arterială sau valori tensionale de șoc cardiogen; puls periferic rapid și de amplitudine mică, uneori puls paradoxal; jugulare turgescente și care proemină în respirație (semnul Küssmaul).

Examenul pulmonar este cel mai adesea negativ sau poate furniza elemente nespecifice: murmur vezicular aspru, difuz sau diminuat într-o arie pulmonară, bronhospasm localizat; modificări difuze de bronșită și/sau emfizem. De regulă examenul obiectiv pulmonar nu justifică severitatea dispneei și a tabloului clinic, și exclude cu ușurință: edemul pulmonar, astmul grav, bronhopneumonia sau pneumotoraxul masiv.

Semnele cardiace sunt mai totdeauna prezente și sugestive. Se pot întâlni în diverse combinații: tahicardie sinusală persistentă sau tahiaritmii supraventriculare; galop ventricular drept; pulsație sistolică a VD, palpabilă; sufluri recent apărute de insuficiență tricuspidiană și/sau ejecție pulmonară; hepatomegalie de stază.

Dacă bolnavul supraviețuiește primelor ore, când intensitatea tulburărilor cardiorespiratorii este maximă, tabloul clinic tinde să se stabilizeze, conturându-se ca un sindrom de debit mic cu insuficiență cardiacă dreaptă acută. În această etapă, investigațiile paraclinice pot aduce, chiar în urgență, elemente decisive de diagnostic.

2. INFARCTUL PULMONAR

Infarctul pulmonar realizează un tablou clinico-radiologic relativ caracteristic. Durerea pleurală, hemoptizia, febra, semne variabile de condensare pulmonară, adesea însoțite de revărsat pleural, sunt manifestările relativ tipice ale IP.

Prezența semnelor de TPV – chiar incomplete dar asociate factorilor de risc – conferă elementelor clinice o valoare deosebită.

Durerea toracică, apărută brusc cu caractere pleurale, accentuată de inspirație, cu durată de 1–2 zile, se întâlnește la aprox. 70% din IP. Un episod de *dispnee aparent nemotivată* sau accentuarea unei dificultăți respiratorii preexistente, precede sau însoțește – aproape totdeauna – durerea pleurală.

La aprox. 30% din bolnavi apare *hemoptizia*, prezența sa indicând producerea IP ischemic sau atelectaziei congestive. De regulă hemoptizia este mică, cu sânge roșu și durează ore sau zile; după câteva zile sputa poate căpăta un aspect brun-negricios. Episoadele de tuse și hemoptizii se pot repeta în zilele sau săptămânile următoare, sugerând un TEP recurent. Durerea pleurală, dispneea și hemoptizia, semne clasice de IP, nu se întâlnesc asociate decât la mai puțin de 1/3 din bolnavi.

Manifestările pulmonare acute se însoțesc de febră, nedepășind 38°; febra persistentă, peste câteva zile, poate sugera un IP complicat (suprainfecție aerogenă, infarct septic, pneumonită asociată).

Semnele obiective ale IP sunt, de regulă, puține și nespecifice, având în vedere că majoritatea IP sunt subsegmentare. Se pot întâlni în diverse asociații: raluri crepitante sau subcrepitante localizate, sugerând o condensare pulmonară; semne de revărsat pleural mic sau mediu însoțind sau nu elemente de condensare pulmonară; bronhospasm localizat; examen pulmonar normal. De

obicei IP se însoțește de tahicardie sinusală pasageră și examen cardiovascular normal, la pacienți cu o stare cardiorespiratorie anterioară normală. La cardiaci, sau în cazul unor afecțiuni cardiopulmonare preexistente, IP poate declanșa sau agrava o insuficiență cardiacă.

3. MANIFESTĂRI CLINICE ATIPICE

Multe din manifestările clinice de TEP acut nu sunt atât de caracteristice, încât să realizeze tablou clinic de IP sau cord pulmonar acut. În raport cu mărimea embolusului, recurența embolizării, rapiditatea reducerii obstrucției vasculare (prin fibrinoliză sau scăderea intensității reacțiilor neuroumorale), constituirea sau nu a necrozei ischemice pulmonare (specifice infarctului) etc. pot apărea manifestări clinice care sugerează TEP. Dintre aceste manifestări clinice sunt de reținut – mai ales la cardiaci: *accese de dispnee mici sau repetate; hemoptizie însoțită de accese de dispnee; pleurezie mică, rapid regresivă; tahiaritmii supraventriculare neexplicabile; debutul brusc sau agravarea insolită a unei insuficiențe cardiace congestive; deteriorarea bruscă a stării cardiorespiratorii* la un bolnav cu bronhopneumopatie obstructivă. Prezența unuia din aceste semne și simptome, sau asocierea lor, poate fi înalt evocatoare pentru TEP, mai ales dacă sunt prezente semne de TVP – chiar minimă – sau sunt reuniți mai mulți factori de risc trombogen.

Rareori în TEP masivă apare un tablou clinic neobișnuit, de *edem pulmonar acut unilateral,* pe plămânul hiperperfuzat sau edem pulmonar bilateral. Disfuncția ventriculară stângă consecutivă TEP, intervenția unor factori umorali eliberați din trombocitele de la suprafața trombusului sau unor factori vasomotori constituie explicații posibile pentru această manifestare atipică de TEP.

4. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ

Reprezintă o *formă foarte rară de boală tromboembolică* pulmonară rezultând în special din tromboembolii recurente, pe vase pulmonare de calibru variat și care nu suferă un proces de fibrinoliză și de regresie rapidă. Este posibil ca, în unele cazuri, tromboza in situ să fie un mecanism patogenic important. În unele observații obstrucția vasculară cronică se situează pe vasele pulmonare mari; mai frecvent însă obstrucția vasculară este distală, în arterele pulmonare musculare și arteriole, realizând un tablou anatomopatologic greu de deosebit de HTP primitivă. În ambele situații se constituie insidios, *un sindrom de HTP relativ sever,* cu dispnee la efort mic, dureri toracice cu caracter coronarian, fatigabilitate, sincope. La examenul clinic se constată semne de HTP severă cu cianoză, în absența unei boli cardiace definite și a unui examen pulmonar practic normal. Factorii predispozanți pentru TEP sunt adesea absenți, dar unii bolnavi pot avea în antecedente o TVP sau au în prezent un sindrom posttrombotic, chiar frust.

Boala se dezvoltă încet, în mai mulți ani, *și conduce practic invariabil la insuficiență cardiacă dreaptă și deces* – uneori subit. Când boala evoluează în ani, diagnosticul corect este de HTP cronică tromboembolică sau cord pulmo-

nar cronic embolic; rareori însă poate evolua în luni şi atunci se defineşte sub termenul de cord pulmonar subacut embolic. Separarea celor două modalităţi evolutive este adesea numai didactică.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice au un rol relativ limitat în diagnosticul de urgenţă al TEP masiv, acesta făcându-se în principal pe baza datelor clinice; rolul lor creşte în diagnosticul formelor atipice sau recurente, în cazul aplicării unei terapii agresive (care necesită diagnostic corect), ca şi în urmărirea evoluţiei BTE. Strategia explorării în TEP impune colaborarea între internist, cardiolog, radiolog, explorationist şi formularea unor algoritmuri speciale.

1. **Examene de laborator.** Nu există teste specifice de laborator pentru diagnosticul de TEP, dar o baterie de teste poate fi folositoare, atât pentru întărirea suspiciunii clinice, cât mai ales pentru diagnosticul diferenţial.

Leucograma poate arăta o leucocitoză moderată, în jur de 10 000/mmc, dar majoritatea pacienţilor au un număr de leucocite şi formulă leucocitară normale, spre deosebire de pneumopatiile bacteriene. Pot exista semne biologice de inflamaţie (VSH crescut, alfa$_2$globuline, fibrinogen etc.), dar prezenţa lor este inconstantă şi fără semnificaţie directă.

Determinarea nivelurilor serice ale LDH, SGOT şi bilirubinei a fost iniţial folosită ca „triadă" diagnostică: în TEP masiv LDH şi bilirubin ar creşte, pe când în IM acut sunt crescute SGOT şi LDH. Triada nu este însă pozitivă decât la mai puţin de 15% din bolnavii cu TEP şi în special la cardiaci. Pe de altă parte, creşterea LDH este nespecifică şi deşi se întâlneşte la 70–80% din pacienţii cu TEP confirmat, ea se poate găsi şi în pneumonii, IM acut, insuficienţă cardiacă congestivă şi necroză hepatică.

Studiul coagulării şi al fibrinolizei este efectuat mai ales în cercetări ştiinţifice speciale – în speranţa găsirii unor modificări biologice specifice şi sensibile pentru TEP. Produşii de degradare ai fibrinogenului/fibrinei, ca şi ADN liber în plasmă (determinat prin contraimunoelectroforeză) sunt crescuţi în TEP. Mai recent, au fost utilizate teste reflectând formarea şi acţiunea trombinei, teste reflectând formarea şi acţiunea plasminei şi teste reflectând activarea plachetară. Majoritatea acestor teste arată modificări similare în TVP şi TEP, sunt sensibile dar mai puţin specifice, şi mai ales nu sunt utile în situaţii clinice acute, pentru un diagnostice de urgenţă (vezi diagnosticul „Trombozei venoase profunde").

Determinarea PaO_2 şi $PaCO_2$ este utilă, în parte pentru diagnosticul TEP, dar mai ales pentru tratamentul său. Virtual toţi bolnavii cu TEP semnificativ au hipoxemie şi normo- sau hipocapnie, astfel încât valorile normale ale PaO_2 tind să excludă TEP masiv recent. În general există o relaţie semnificativă inversă între masivitatea procesului embolic şi nivelul PaO_2, dar numai la pacienţi care nu au avut o boală cardiopulmonară anterior. Aprox. 6–10% din pacienţii cu TEP nu au hipoxemie. La pacienţii cu TEP, care au o boală cardiopulmonară de bază, relaţia mărimea procesului embolic – gradul hipoxemiei nu mai este valabilă, întrucât nivelul PaO_2 este rezultatul masivităţii obstrucţiei embolice şi severităţii bolii cardiopulmonare subiacente. Astfel, specificitatea hipoxemiei şi normo- sau hipocapniei este marcat redusă în aceste condiţii.

2. **Examenul radiologic.** Examenul radiologic standard al toracelui reprezintă o explorare obligatorie la orice bolnav cu afectare cardiopulmonară acută; în TEP cu toate dificultățile tehnice legate de evaluarea unui bolnav în urgență, adesea grav, această explorare poate furniza semne care sugerează diagnosticul sau care exclud alte afecțiuni cu care TEP se poate confunda. Modificările radiologice pulmonare sunt diferite, în raport cu forma anatomopatologică a TEP: embolism cu IP; embolism fără IP; embolism cu boală cardiacă sau pulmonară asociată. De multe ori, la același bolnav, semnele radiologice de TEP sunt intricate; asocierea semnelor este însă înalt sugestivă.

Anomaliile radiologice întâlnite la bolnavii cu TEP sunt sintetizate în tabelul II.

TABELUL II

Anomaliile radiologice în TEP acut

- Condensare sau leziune infiltrativă
- Ascensiunea unui hemidiafragm
- Revărsat pleural
- Atelectazie
- Olighemie focală (s. Westermark)
- Hiperemie în plămânul controlateral
- Dilatarea arterei pulmonare unilateral, cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar
- Dilatarea VD
- Dilatarea venei azygos și a venei cave superioare
- Dilatarea VS

a) La 40–60% din bolnavii cu TEP, *imaginea radiologică toracică este aparent normală.* Unele mici modificări, aparent nesemnificative, ale vaselor pulmonare mari, ale inimii sau câmpurilor pulmonare pot fi apreciate ca patologice, numai retroactiv.

b) *O imagine de condensare triunghiulară sau o leziune infiltrativă* se întâlnește *în IP.* Ea este anomalia radiologică cea mai frecventă în TEP (40%); adesea se asociază cu alt semn important, ascensiunea unui hemidiafragm. Opacitatea caracteristică pentru IP este triunghiulară sau conică, omogenă, are baza la pleură și vârful spre hil; vârful său poate fi amputat sau chiar rotund (semnul Hampton). Infarctele pulmonare sunt localizate de obicei în lobii inferiori. Aspectul radiologic de IP poate fi atipic: opacitate ovalară sau rotundă; leziune infiltrativă neregulată; opacitate masivă sugerând condensare pneumonică. La mai puțin de 10% din bolnavi, opacități pulmonare de infarct sunt multiple, cu apariție de obicei succesivă, sugerând TEP recurent.

Evoluția radiologică a opacităților pulmonare de IP este variabilă: de obicei dispar în aprox. 2 săptămâni, uneori sub o săptămână („infarct incomplet"), dar pot evolua și ca leziune cavitară sau pseudotumorală.

c) Deși afectarea pleurei este constantă în IP, o *imagine radiologică de revărsat pleural* se întâlnește numai la 30% din bolnavii cu TEP. Revărsatul pleural este mic sau moderat, cel mai adesea unilateral, rareori important. Adesea revărsatul pleural este singurul semn radiologic de TEP.

d) *Ascensiunea unui hemidiafragm* și/sau diminuarea semnificativă a excursiei sale (semnul Fleischer), poate fi un semn important de TEP; se întâlnește la 40% din bolnavii cu TEP. Această modificare radiologică se asociază adesea cu atelectazii lamelare sau discoidale bazale (aprox. 20%) și eventual cu un mic revărsat pleural.

e) *Unele modificări ale vaselor pulmonare şi/sau parenchimului pulmonar* pot fi de asemenea întâlnite în TEP: dilatarea unei artere pulmonare, cu întreruperea bruscă a vasului dilatat juxtahilar; olighemia focală (hipertransparenţă pulmonară locală prin vasoconstricţie = semnul Westermark); hipervascularizaţia unui plămân (prin hipercirculaţia plămânului fără embolie). Aceste elemente radiologice, întâlnite cu o frecvenţă sub 20%, pot fi corect interpretate pe filme efectuate succesiv.

f) În TEP masiv însoţit de CP acut, în special la bolnavi fără o afecţiune cardiopulmonară anterioară *se mai pot întâlni, în diverse asociaţii:* dilatarea cavităţilor cardiace drepte; lărgirea umbrei mediastinale superioare drepte prin dilatarea venei cave superioare şi a marii vene azygos; dilatarea ventriculului stâng; dilatarea tranzitorie a conului arterei pulmonare; creşterea diametrului unei artere pulmonare mari şi amputarea opacităţii vasculare.

Elementele radiologice de diagnostic ale TEP sunt extrem de dificil de interpretat în condiţiile unei boli cardiace sau pulmonare anterioare; în aceste situaţii, datele radiologice se subordonează şi trebuie interpretate numai în corelaţie cu cele clinice.

3. **Electrocardiograma.** Electrocardiograma reprezintă mijlocul tehnic cel mai frecvent folosit pentru diagnosticul de TEP, deşi numai în aprox. 10% din cazuri furnizează elemente caracteristice. Ea este parte integrală a evaluării diagnostice în TEP, şi informaţiile furnizate, deşi în majoritate nespecifice, sunt utile mai ales dacă traseele sunt urmărite în dinamică, – modificările ECG fiind relativ fugace – şi dacă se cercetează asocierea de semne ECG care este mai evocatoare pentru TEP decât o anomalie izolată (fig. 1).

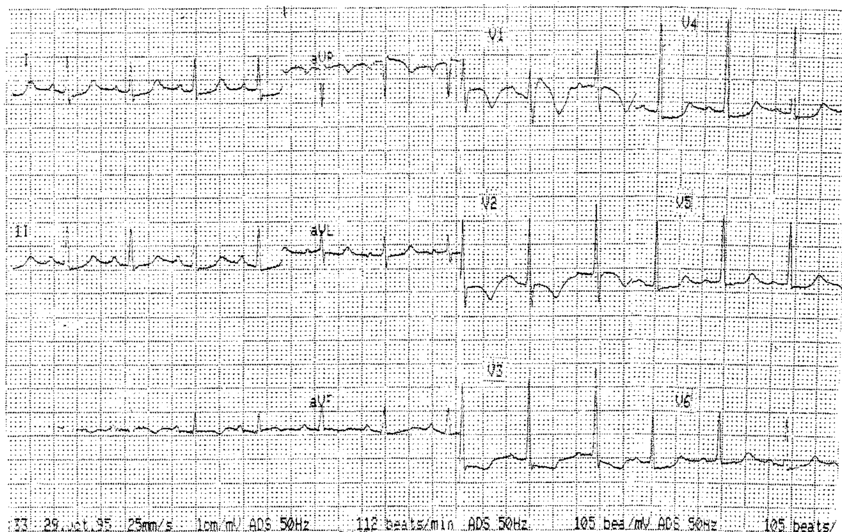


Fig. 1. A. – Electrocardiograma în tromboembolie pulmonară masivă. Bolnavă de 68 ani, cu tromboză venoasă profundă femuroiliacă dr. acuzând brusc dispnee şi junghi toracic drept. Fig. 1 A. (continuarea explicaţiei la pag. următoare)

Lista principalelor modificări ECG se regăsește în tabelul III.

O analiză a principalelor anomalii electrice din TEP permite unele sublinieri:

a) *Traseul ECG poate fi normal* în TEP, mai ales în obstrucția vasculară pulmonară medie sau mică. Frecvența TEP cu ECG normal variază între 6–34%.

b) *La aprox. 10% din bolnavi se întâlnește aspectul electric $S_1Q_3T_3$* (negativ) descris de Mc Ginn și White. Aceste modificări, care pot ridica probleme dificile de diagnostic cu IM acut inferior, se pot asocia caracteristic cu BRD – incomplet și tranzitor –, cu aspect de P pulmonar, deviația ÂQRS la dreapta și supradenivelare ST de tip lezional în D_3, a VF și V_1. Deși aceste aspecte de CP acut sunt aproape specifice pentru TEP masiv, ele pot fi foarte rar întâlnite și în alte condiții patologice.

c) Frecvent bolnavii cu TEP au *tahicardie sinusală persistente sau* chiar o *tahiaritmie inițială* (la aprox. 11%), mai ales dacă există și o afecțiune cardiopulmonară preexistentă. Flutterul sau fibrilația atrială paroxistică pot fi aritmii sugestive.

d) *Modificările QRS*, întâlnite la peste 1/2 din bolnavi, pot fi de asemenea sugestive de TEP. În afara aspectului $S_1Q_3T_3$, sunt de reținut: deviația AQRS la dreapta (≥90°) – ca urmare a dilatației VD; BRD incomplet sau complet – tranzitoriu; deplasarea zonei de tranziție spre derivațiile precordiale stângi – cu complexe rS până în V_4–V_5; aspect $S_1S_2S_3$.

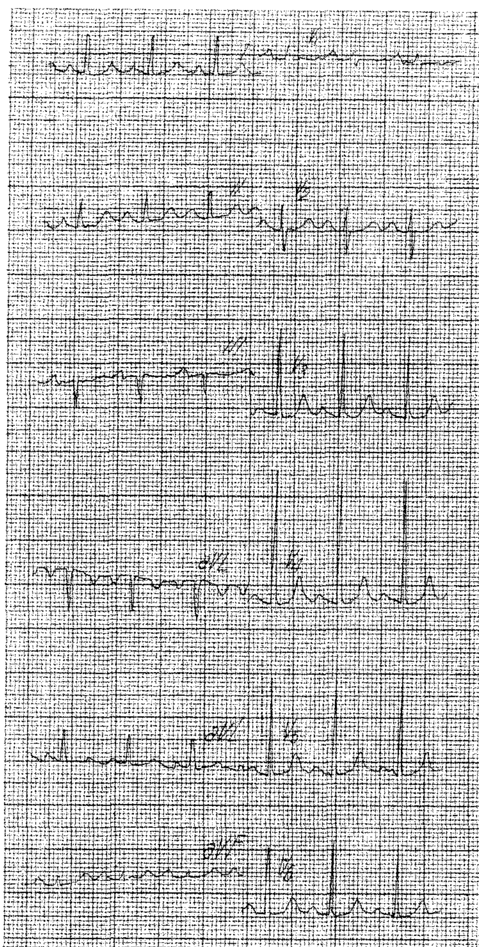


Fig. 1. A. – ECG. Ritm sinusal 110 min. A. QRS + 55°; S_1, S_2, S_3, SV_6; ST concav inferior în III, descendent în V_1–V_2, lent ascendent în I, II, V_4–V_6. T negativ simetric 1 mm în III, 4 mm în V_1, 3 mm în V_2 și difazic în V_3. Traseul sugerează ischemie ventriculară dreaptă, posibilă leziune electrică dreaptă și încărcare prin rezistență a VD. Posibilă tulburare de irigare la nivelul VS.

B. ECG după 3 săptămâni. Ritm sinusal 100/min., AQS la 0°; S_1S_2 și SV_6 dispărute. Modificările repolarizării dispărute, exceptând T în V_1, care poate fi variantă de normal.

TABELUL III

Modificări ECG în TEP

ECG normală
Tulburări de ritm şi de conducere
Extrasistole atriale
Extrasistole ventriculare
Tahiaritmii atriale şi/sau ventriculare
P pulmonar
Modificări QRS
Deviaţia ÂQRS la dreapta
Deviaţia ÂQRS la stânga
BRD incomplet
BRD complet
Aspect $S_1Q_3T_3$ (cord pulmonar acut)
Aspect $S_1S_2S_3$
Modificări ale seg. ST şi/sau undei T
Subdenivelare seg. ST
Supradenivelare seg. ST
Negativarea undei T (în special în precordialele drepte)

e) *Anomalii ale segmentului ST şi/sau negativări ale undei T* – la 35% respectiv la 40% din cazuri – se întâlnesc mai ales la bolnavii cu TEP şi boală coronariană latentă. Uneori, mai ales la vârstnici, singura modificare ECG produsă de TEP poate fi o subdenivelare de tip ischemic a segmentului ST sau o negativare a undei T în teritoriul unei artere irigând VS. Undele T negative în precordialele drepte, asociate sau nu cu BRD incomplet sau aspect de P pulmonar, sunt înalt sugestive de TEP masiv cu supraîncărcare ventriculară dreaptă; astfel de aspecte pot dispărea în câteva zile, dar undele T negative – expresie a ischemiei ventriculare drepte pot persista zile sau săptămâni.

Modificările ECG în TEP la bolnavii cu afecţiune pulmonară şi/sau cardiacă de bază sunt şi mai nespecifice decât cele întâlnite la pacienţii anterior sănătoşi; şi în această situaţie asocierea de semne ECG, mai mult decât un element izolat, reprezintă argumente importante de diagnostic.

4. **Scintigrafia pulmonară.** Explorarea scintigrafică pulmonară reprezintă o metodă de bază în evaluarea TEP; ea se foloseşte ca metodă screening în toate cazurile cu diagnostic incert, înaintea angiografiei pulmonare, când se are în vedere un tratament agresiv (fibrinolitic sau chirurgical) şi pentru aprecierea rezultatelor terapiei.

Explorarea scintigrafică începe de regulă cu *scintigrafia de perfuzie*, în care sunt folosite macroagregate de serumalbumină cu diametru de 20–40 microni, marcate cu Tc–99 m, Cr–51 sau I–131. Serumalbumina marcată, administrată pe cale i.v. ajunge în circulaţia pulmonară şi este blocată în arteriolele şi capilarele pulmonare un timp suficient pentru a permite un examen scintigrafic. Rezultă astfel o radioactivitate regională pulmonară proporţională cu perfuzia, deci o imagine „caldă" omogenă şi egală pe întreaga arie pulmonară, la persoanele fără afectarea circulaţiei şi perfuziei pulmonare.

Tehnica scintigrafiei de perfuzie este relativ simplă: ea presupune explorare în multiple poziţii (minim 6), eventual repetarea sa după câteva zile, dacă imaginile sunt incerte. Explorarea în TEP se poate efectua şi pe bolnavi gravi,

cu instabilitate hemodinamică, obligator în primele 48–72 ore de la episodul embolic. Rezultatele pot fi obținute în 30–60 minute, permițându-se pe baza lor decizii terapeutice majore și urgente.

Imaginile scintigrafice pozitive, sugestive de TEP, constau în arii „reci" corespunzătoare defectelor de perfuzie regională. Ariile „reci" pot fi subsegmentare, segmentare sau lobare, predomină în lobii inferiori, dar uneori pot fi bilaterale și multiple (fig. 2) sugerând un TEP recurent. În raport cu mărimea defectelor de perfuzie se poate estima o probabilitate slabă, intermediară sau înaltă de TEP.

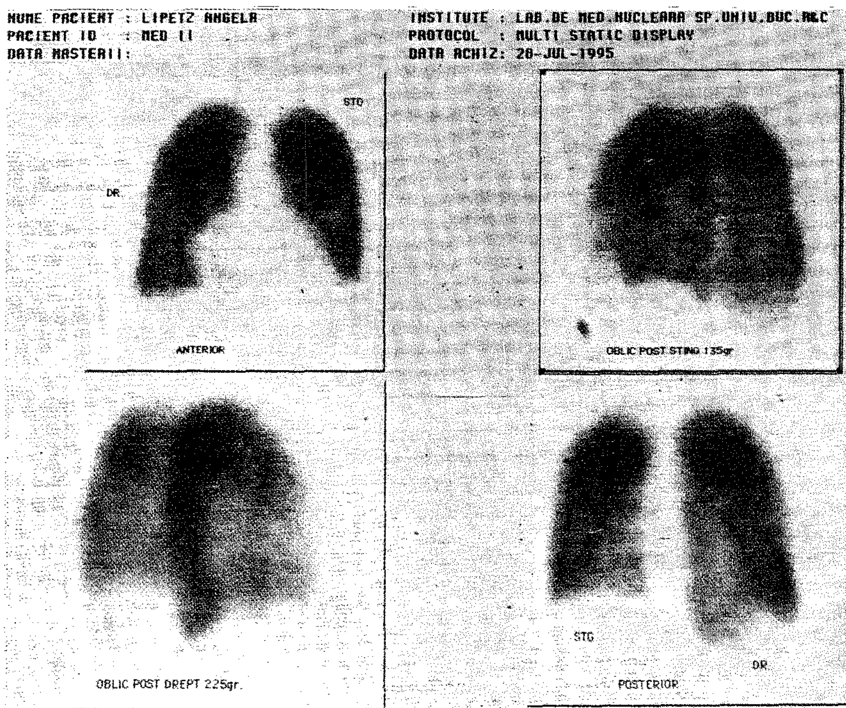


Fig. 2. - Scintigrafie pulmonară de perfuzie cu Tc-99 m. Aspect de TEP bilateral. Perfuzie pulmonară absentă pe arie restrânsă la nivelul segmentului anterior lob superior drept și segmentul apical lob inferior plămân drept. Plămân stâng cu perfuzie scăzută la nivelul segmentului apical al lobului inferior.

Când defectele de perfuzie sunt lobare sau mai mari, probabilitatea de embolism pulmonar este de 70–75%. Defectele multiple segmentare, mai mult decât cele mici, indică de asemenea o probabilitate de 60–80%. În schimb pentru unul sau mai multe defecte subsegmentare probabilitatea scade la 20%.

Semnificația unei scintigrame apreciată pozitivă, cu una sau mai multe zone „reci", trebuie judecată în raport cu contextul clinic, celelalte explorări convenționale și în special cu radiografia pulmonară. Dacă defectul de perfuzie

scintigrafică se însoțește de o imagine radiologică pulmonară normală, atunci TEP este foarte probabil – și bolnavii pot fi tratați pentru EP, fără să se recurgă la angiografie pulmonară. Pe de altă parte ariile „reci" la scintigrama de perfuzie pot fi datorate și altor procese patologice: pneumonie, atelectazie, tumori pulmonare, chisturi sau bule de emfizem; în aceste situații examenul radiologic standard și datele clinice permit o mai corectă interpretare a datelor scintigrafice.

În cazul TEP la cardiaci, particularitățile circulației și perfuziei pulmonare fac ca datele scintigrafice să aibă o semnificație limitată, mai ales în condițiile zonelor „reci" subsegmentare.

Combinarea datelor *scintigrafiei de perfuzie* și a celei *de ventilație* aduce informații relativ precise privitoare la diagnosticul TEP. În scintigrafia de ventilație se folosesc gaze foarte difuzibile – Xe–133, Kr–8im – care traversează rapid membrana alveolocapilară și au coeficient de eliberare sânge/aer foarte mare, permițând eliminarea, aproape totală, la prima trecere. În TEP este afectată inițial și predominent perfuzia și nu ventilația, astfel încât scintigrama de ventilație este normală, pe când cea de perfuzie este patologică.

În interpretarea datelor obținute prin scintigrafia de ventilație trebuie luate în considerare datele scintigrafiei de perfuzie și aspectul radiologic standard. Dacă defectele de perfuzie sunt subsegmentare sau dacă aceste defecte sunt limitate la ariile cu modificări radiologice infiltrative, atunci scintigrama de ventilație nu este folositoare și TEP este puțin probabil. În schimb, dacă defectele de perfuzie sunt segmentare sau mai mari și scintigrama de ventilație este normală pentru aceleași regiuni, probabilitatea de TEP este mare. Diversele combinații posibile între scintigrama de perfuzie și cea de ventilație pot estima probabilități variate diagnostice de TEP.

Unele *metode de explorare cardiovasculară neinvazive* au fost mai recent introduse în diagnosticul TEP, în speranța obținerii unor date rapide, directe și fiabile.

5. **Ecocardiografia bidimensională și Eco-Doppler color** pot fi utile în diagnosticul TEP, atât prin semnele directe pe care le furnizează, cât și prin cele indirecte. Ecografia transesofagiană aduce un plus de precizări. Explorarea cordului drept și a arterelor pulmonare și fluxului sanguin la aceste nivele poate astfel identifica: dilatarea VD și a AD, cu sau fără insuficiență tricuspidiană; mișcarea anormală a septului; prezența unui trombus în AP sau într-un ram important; prezența de trombus în cordul drept sau vegetații tricuspidiene.

6. **Tomografia computerizată (TC)** aduce informații directe asupra TEP și evaluează eficacitatea tratamentului medical sau chirurgical, evitându-se angiografia pulmonară. TC vizualizează morfologia trombusului într-o arteră pulmonară importantă, extensia proximală și efectele sale cardiopulmonare.

Sunt pe cale de aplicare metode noi pentru precizarea sediului obstrucției tromboembolice, mărimii trombusului și activității sale biologice. Dintre aceste metode promițătoare sunt: *rezonanța magnetică nucleară, explorarea cu plachete marcate cu Indium-111 și angioscopia pulmonară.*

7. **Arteriografia pulmonară.** Arteriografia pulmonară reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul TEP. Ea precizează localizarea și extensia leziunilor tromboembolice și evaluează, prin datele de cateterism drept, amploarea tulburărilor hemodinamice produse de TEP. Arteriografia pulmonară este o metodă de diagnostic cu valoare definitivă, cu o rată de complicații mică (între 0,6–1,5%). Rezultatele sale țin în egală măsură de tehnica de explorare, performanțele aparaturii și experiența exploraționistului.

În prezent se folosește în mod deosebit arteriografia pulmonară selectivă, locul de injectare a substanței de contrast precizându-se pe datele radiologice și scintigrafice pulmonare. Se preferă introducerea cateterului pentru arteriografie într-o venă periferică la braț, deoarece există posibilitatea dislocării de trombuși, în caz de utilizare a căilor venoase la membrele inferioare.

Indicațiile arteriografiei pulmonare pentru diagnosticul TEP sunt relativ limitate, deoarece evaluarea clinică, radiografia și scintigrafia pulmonară permit formularea unui diagnostic cu o probabilitate mare. Printre indicațiile mai frecvente ale arteriografiei sunt de reținut: a) diagnostic incert de TEP masiv (date clinice de înaltă suspiciune, scintigrafie pulmonară cu probabilitate mică); b) planificarea unei terapii trombolitice, cu risc, în condițiile unui diagnostic nesigur pe date clinice și scintigrafice; c) stabilirea unei indicații chirurgicale de trombectomie pulmonară sau a unei intervenții la nivelul venei cave inferioare; d) evaluarea unor protocoale speciale de diagnostic și tratament; e) suspiciune de HTP cronică tromboembolică, în vederea deciziei unui tratament anticoagulant prelungit sau a unei intervenții chirurgicale.

Imaginile arteriografice întâlnite în TEP depind de: mărimea și numărul embolușilor, localizarea lor pe un vas central sau periferic; caracterul complet sau incomplet al obstrucției vasculare; timpul de efectuare a explorării față de episodul embolic; modificările vasculare pulmonare anterioare, în cazul unei afecțiuni pulmonare sau cardiace preexistente. De regulă se vizualizează embolușii de 2 mm sau mai mari, dar semnele arteriografice au semnificații diferite: unele sunt majore (semnificație morfologică), pe când altele sunt mai puțin specifice (semnificație minoră), corelându-se cu fluxul sanguin regional.

Semnele arteriografice majore, care dau certitudinea diagnosticului sunt: obstrucția completă a unei artere mari, vizualizată ca terminarea abruptă a coloanei de contrast (de obicei defect de umplere cu contur proximal convex, corespunzător aspectului proximal al embolusului); b) unul sau mai multe defecte de umplere sau de opacifiere intraluminală. Diagnosticul arteriografic de mare probabilitate se realizează pe baza unor *semne arteriografice cu semnificație minoră;* c) îngustarea distală a unor ramuri arteriale, care capătă un aspect tortuos și au calibru neregulat (aspect de „arbore mort" vascular); d) alterarea focală a diametrului unui vas, cu întârzierea fluxului distal; e) prelungirea fazei arteriale a arteriografiei sau întârzierea circulației venoase pulmonare într-o regiune determinată. Unele semne arteriografice pot fi însă realizate nu numai de TEP acut dar și de tromboembolii vechi, de spasme vasculare în timpul efectuării arteriografiei sau de afecțiuni pulmonare sau cardiace anterioare. În astfel de cazuri există de obicei o neconcordanță între datele scintigrafiei și arteriografiei pulmonare.

Angiografia de subtracție digitală (angiografie prin prelucrare electronică) oferă o nouă tehnologie cu numeroase avantaje, în evaluarea TEP. Are risc mai mic, imaginile pot fi stocate pe discuri sau video, cantitatea de substanță de contrast este mai mică, sensibilitatea metodei pare a fi mai mare.

8. **Obiectivarea TVP.** Obiectivarea TVP reprezintă o etapă importantă pentru diagnosticul de TEP, având în vedere că în peste 90% din cazuri embolia pulmonară este o complicație a TVP. Atunci când există elemente clinice suficiente pentru diagnosticul de TVP, o investigație suplimentară a sistemului venos nu mai apare necesară, decât în condiții speciale și mai ales pentru stabilirea sediului proximal al flebotrombozei. Când semnele clinice de TVP

sunt absente şi TEP este sever, în caz de TEP recurent sau când se ridică problema unei intervenţii pe axul venos cav, explorarea venoasă devine obligatorie. De asemenea, identificarea unui TVP printr-o metodă neinvazivă, în cadrul unui sindrom cardiorespirator sever şi neexplicat, poate aduce puternice elemente de diagnostic.

Obiectivarea TVP se poate realiza neinvaziv prin multiple metode (vezi „Tromboza venoasă profundă"), dar sunt preferate – în caz de suspiciune de TEP – metodele care dau rezultate rapide, şi cu maximum de sensibilitate şi specificitate pentru TVP proximale a membrelor inferioare, deasupra venei poplitee, locul principal de origine al emboliilor masive.

Pletismografia prin impedanţă, ultrasonografia Doppler cu semnal sonor sau *ecografia 2 D cu compresie* sunt metode rapide, cu o mare sensibilitate şi specificitate (peste 90%) pentru TVP proximală. În schimb, scintigrafia utilizând fibrinogenul marcat cu I-125 sau plasmină marcată cu Tc-99 m, poate obiectiva mai bine trombozele venoase situate distal (sub poplitee). Numai în situaţii speciale sunt necesare alte metode: venografia radioizotopică, flebografia cu substanţă de contrast sau chiar rezonanţa magnetică nucleară. Metoda folosită în prezent ca screening pentru diagnosticul TVP este pletismografia cu impedanţă, dar explorarea cu ultrasunete a sistemului venos profund tinde să se impună. *Venografia cu substanţă de contrast* este de excepţie folosită pentru diagnostic, dar şi venografia poate fi negativă atunci când trombuşii venoşi embolizează în totalitate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al TEP poate fi relativ uşor (de ex. TVP + tablou de cord pulmonar acut sau TVP + tablou clinic tipic de IP) sau extrem de greu sau imposibil prin metode convenţionale. Date fiind gravitatea afecţiunii şi urgenţa tratamentului, suspiciunea de TEP trebuie formulată pe baze clinice. Folosirea metodelor de explorare, neinvazive şi eventual invazive, se va face gradat, rezultatele obţinute urmând a fi confruntate cu datele clinice fundamentale. Formularea unui algoritm de diagnostic este dificilă, având în vedere diversitatea BTE pulmonare, dar o schematizare este posibilă (fig. 3).

a) Suspiciunea clinică de TEP se formulează pe date de istoric, pe semnele şi simptomele clinice şi pe rezultatele explorării de urgenţă electrocardiografică şi radiografică pulmonară. Existenţa semnelor clinice de TVP reprezintă un factor decisiv în formularea diagnosticului clinic. Pot fi utilizate determinarea PaO_2 – valorile 90 mmHg excluzând TEP semnificativ şi pletismografia de impedanţă pentru obiectivarea unei TVP proximale. Datele însumate pot exclude diagnosticul de TEP sau pot emite suspiciunea întemeiată de TEP. În această ultimă eventualitate, este necesară instituirea de urgenţă a tratamentului cu heparină, până la stabilirea unui diagnostic definitiv sau a unei alte decizii de tratament.

b) O etapă ulterioară de diagnostic devine necesară în cazul unei TEP majore, care nu se ameliorează rapid sub tratament heparinic, în caz de TEP recurent sau în cazul unor eventuale decizii terapeutice cu risc (fibrinoliză, întreruperea VCI etc.). Scintigrafia de perfuzie pulmonară reprezintă o etapă decisivă de diagnostic. Ea permite excluderea TEP în cazul în care este nor-

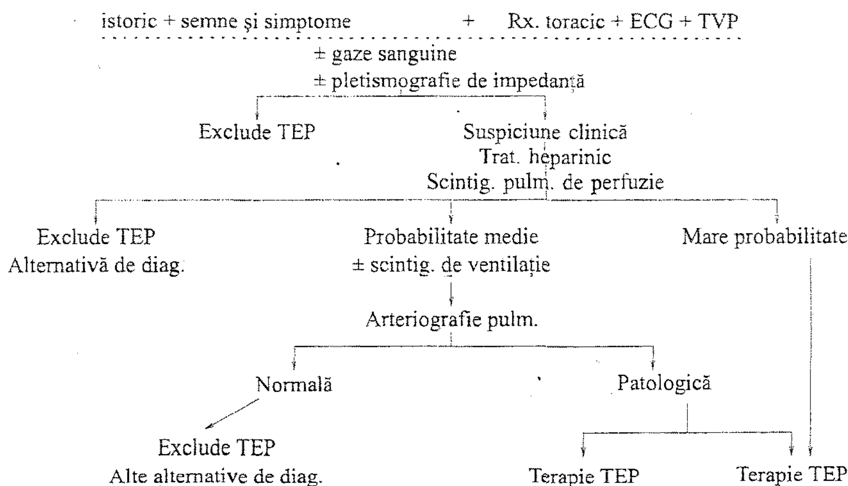


Fig. 3. – Algoritm de diagnostic în TEP.

mală şi luarea în discuţie a altor alternative de diagnostic; dacă există anomalii de perfuzie, acestea trebuie interpretate în corelaţie cu datele clinice, radiologice şi eventual cu aportul scintigrafiei pulmonare de ventilaţie. Dacă defectele de perfuzie sunt lobare sau multisegmentare, probabilitatea de TEP este foarte mare; ea devine certitudine dacă radiografia toracică nu arată modificări infiltrative şi dacă scintigrama de ventilaţie este normală. În caz de defecte de perfuzie subsegmentare, probabilitatea de TEP este medie sau mică şi trecerea la o nouă etapă de diagnostic nu apare necesară decât dacă aceasta modifică terapeutica în mod fundamental şi în această etapă, suspiciunea de TEP devine mai mare dacă radiografia pulmonară şi scintigrama de ventilaţie nu arată modificări semnificative.

c) Explorarea prin angiografie pulmonară selectivă, pentru formularea unui diagnostic definitiv, se face de excepţie (vezi „angiografia pulmonară") sau în cazuri de decizii terapeutice majore şi agresive.

Diagnosticul diferenţial al TEP este, în majoritatea cazurilor, extrem de dificil, ilustrat de proporţia mare de accidente de TEP nerecunoscute prin metodele convenţionale de explorare (aprox. 70%). Afecţiunea se poate confunda cu numeroase boli acute sau sindroame clinice severe ca: boli pleuropulmonare acute, insuficienţă cardiacă dreaptă acută, şoc cardiogen, infarct acut de miocard, edem pulmonar acut, moarte subită coronariană, insuficienţă respiratorie acută. Tabelul IV grupează cele mai frecvente situaţii clinice care pot simula TEP acut. Un element central clinic, în diagnosticul de TEP, îl reprezintă prezenţa unei TVP recente sau antecedente de TV, existenţa unui sindrom posttrombotic, însumarea de factori de risc pentru TV; în aceste situaţii debutul brusc al unor simptome cardiopulmonare face foarte probabil diagnosticul de TEP şi uşurează diagnosticul diferenţial.

TABELUL IV

Diagnosticul diferențial al TEP acut

I.	**Afecțiuni pulmonare sau pleuropulmonare acute**
	Pneumonie sau bronhopneumonie
	Obstrucție bronșică acută
	Atelectazie
	Edem pulmonar acut
	Astm bronșic sever
	Pleurezie sau pleuropericardită
	Abces pulmonar
	Pneumotorax
II.	**Insuficiența cardiacă dreaptă acută**
	Infarct acut de miocard
	Tamponadă cardiacă
	Miocardită
	Cord pulmonar cronic decompensat
	Embolie pulmonară nontrombotică
III.	**Colaps cardiovascular – șoc cardiogen**
	Infarct acut de miocard
	Tamponadă cardiacă acută
	Anevrism disecant de aortă
	Pneumotorax spontan sever
	Septicemie cu germeni gram negativi

Pentru TEP mic sau mediu, urmat sau nu de IP, diagnosticul diferențial vizează numeroase afecțiuni pulmonare sau pleuropulmonare acute care au o combinație de durere pleurală, febră, hemoptizii și dispnee. Diferențierea *pneumopatiilor acute* de IP, este dificilă, în absența TVP, dar pledează pentru IP: febra de scurtă durată, sputa prelungit hemoptoică, leucocitoză moderată, examenul bacteriologic al sputei negativ sau neconcludent. Adesea pleurezia postembolică se confundă cu *revărsatele pleurale de alte etiologii,* dar febra inconstantă, caracterul serohemoragic sau citologia predominent hematică, volumul mediu sau mic al revărsatului pleural, regresia relativ rapidă, eventuala imagine radiologică parenchimatoasă sunt elemente care pledează pentru TEP, într-un context clinic specific. De foarte multe ori diagnosticul de TEP mediu este un diagnostic de excludere.

Diagnosticul diferențial al TEP masiv se face, mai frecvent, cu afecțiunile cardiopulmonare acute, care au o combinație de dispnee severă, sincopă, colaps cardiovascular și insuficiență cardiacă dreaptă acută. Edemul pulmonar acut sau bronhospasmul sever pot fi excluse relativ ușor pe date clinice, deși excepțional TEP masiv poate produce edem pulmonar acut sau chiar bronhospasm clinic.

Infarctul acut de miocard este frecvent confundat cu TEP masiv, cele două afecțiuni având în comun: durerea toracică severă, deteriorarea hemodinamică rapidă până la șoc cardiogen, eventual insuficiență cardiacă dreaptă acută, aritmii ventriculare sau supraventriculare, evoluție rapidă spre deces. În diferențierea EP masive de IM acut se va avea în vedere: 1) dispneea severă este manifestarea majoră în TEP masiv; ea nu se însoțește de obicei de modificări obiective pulmonare definite sau de edem pulmonar acut ca în IM acut; 2) semnele

clinice de insuficiență cardiacă dreaptă acută pot fi proeminente în TEP și absente în IM acut (cu excepția IM acut de VD); 3) asociația insuficiență cardiacă dreaptă acută + șoc cardiogen este sugestivă mai mult de TEP decât de IM acut; 4) în afara aspectului ECG tipic de CP acut – $S_1Q_3T_3$ – pledează pentru TEP masiv, infirmând IM acut: deviația ÂQRS la dreapta, BRD minor (tranzitor), semnele ischemolezionale exclusive sau predominente în deviațiile drepte, apariția de P cu aspect pulmonar, labilitatea aspectelor ECG.

Insuficiența cardiacă dreaptă acută apare cel mai frecvent în TEP masiv, care a supraviețuit minim câteva ore. Un tablou aproape similar se poate constitui însă în tamponada cardiacă acută – de diverse cauze –, în IM acut cu infarct și de VD, rareori în miocardită acută, dar mai frecvent în decompensările cardiace acute apărute în BPOC sau fibrozele pulmonare complicate. Diferențierea acestor afecțiuni de EP masivă se face, de regulă, prin combinarea datelor clinice, ECG și radiologice. Uneori explorarea ecocardiografică este indispensabilă.

Colapsul cardiovascular survine relativ frecvent în TEP; el este însă o manifestare comună și în IM acut, tamponada cardiacă acută, disecția acută de aortă, pneumotoraxul spontan grav, septicemia cu germeni gram negativi sau sângerările acute (ambele, mai ales, postoperator). Și în aceste situații prezența TVP sau a factorilor săi de risc, datele clinice mai caracteristice pentru TEP (dispnee mai importantă decât durere, examen pulmonar negativ sau necaracteristic, IC dreaptă acută etc.) orientează diagnosticul.

O deteriorare cardiorespiratorie progresivă, uneori acută, neexplicată de o altă condiție clinică, se întâlnește adesea în TEP la cardiacii decompensați, pulmonarii cronici cu insuficiență respiratorie sau la persoane vârstnice. În aceste situații, TEP se confundă mai frecvent cu insuficiența cardiacă refractară, bronhopneumonia, edemul pulmonar subacut, pneumonia de stază sau insuficiența respiratorie precipitată de infecția bronșică.

Diagnosticul diferențial al HTP cronice tromboembolice include toate cazurile de HTP severă, și în special: cordul pulmonar cronic din bolile pulmonare, HTP primitivă, HTP din bolile de colagen și chiar sindromul Eisenmenger sau insuficiența ventriculară stângă – recentă sau veche. Primele două situații sunt cel mai greu de diferențiat de HTP tromboembolică. Spirometria, volumele pulmonare și factorul de transfer sunt toate normale sau numai moderat modificate în HTP tromboembolică. Diferențierea HTP primitivă de HTP cronică tromboembolică, nu se poate face adesea decât după explorarea scintigrafică pulmonară sau, uneori, numai după biopsia pulmonară.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Istoria naturală a TEP este determinată de numeroși factori: mărimea și numărul cheagurilor embolizate, absența sau prezența unei afecțiuni cardiopulmonare preexistente, recurența tromboemboliilor, precocitatea diagnosticului și corectitudinea tratamentului.

În TEP evoluția este favorabilă, regresivă spontan sau după tratament anticoagulant. IP regresează și dispare după 7–14 zile, ca și pleurezia postembolică. Infarctul pulmonar se poate transforma rar într-o leziune cavitară, prin necroză ischemică sau septică sau într-una pseudotumorală. La cardiaci TEP mediu poate agrava insuficiența cardiacă congestivă refractară sau declanșa tahiaritmii, ambii factori contribuitori de deces.

Embolia pulmonară masivă are o *evoluție gravă,* pe termen scurt, dar o evoluție relativ bună pe termen lung. Decesul subit, instantaneu sau la 30–60 minute după accidentul embolic, însumează 2/3 din decesul embolic. Bolnavii care supraviețuiesc accidentului inițial pot evolua cu șoc cardiogen, sindrom de debit cardiac mic sau insuficiență cardiacă dreaptă, pentru următoarele 1–3 zile. Regresia acestor condiții patologice se face relativ rapid, sub tratament adecvat (anticoagulante, fibrinolitice). Decesul este însă posibil în primele 3 zile, prin șoc, aritmie sau insuficiență respiratorie acută. La pacienții care depășesc 7–10 zile de evoluție, prognosticul pe termen lung este bun, în special la cei fără boală cardiopulmonară preexistentă.

Indiferent de forma de TEP mic, mediu sau mare, *recurența este posibilă,* de obicei în primele zile după episodul inițial, rareori la câteva săptămâni sau luni. Rata de recurență ar fi de 20–25% la persoanele netratate cu anticoagulante; riscul este redus substanțial în cazul tratamentului anticoagulant adecvat, dar mult crescut la persoanele la care nu sunt corectați factorii de constituire și de extensie a TV. Bolnavii cu TEP recurent au prognostic rezervat, pe termen lung sau scurt, dar pe termen lung pot rămâne numai cu sechele funcționale respiratorii minime și defecte de perfuzie scintigrafice pulmonare, dar fără HTP semnificativă. *Apariția HTP cronice tromboembolice este sub 1%,* după TEP acut sau recurent. Diagnosticul său precoce presupune reevaluarea, după câteva luni de la episodul inițial, a bolnavilor care au avut TEP masiv sau recurent; constituirea de semne ECG de HVD sau constatarea unei PAP medii 25 mmHg (evaluare eco-Doppler) indică probabilitatea unei HTP cronice tromboembolice.

Mortalitatea generală în TEP este sub 10% la bolnavii tratați cu anticoagulante și de aprox. 30% în caz de nerecunoaștere și netratare a bolii. Majoritatea deceselor se produc prin șoc, insuficiență respiratorie, insuficiență cardiacă acută sau aritmii grave, dar și prin boala de bază care a favorizat sau determinat TV și TEP.

PROFILAXIE

Profilaxia TEP reprezintă un capitol esențial în patologia TEP. Ea se poate efectua prin: a) tratamentul corect al TVP, sigure sau foarte probabile; b) profilaxia TV la persoanele cu factori de risc trombogeni. Pe baza datelor statistice riguroase au fost stabilite categorii de bolnavi cu risc semnificativi pentru TVP și TEP, asupra cărora se pot aplica metodele de profilaxie care și-au dovedit eficiența (tabelul V).

TABELUL V

Categorii de risc pentru TVP şi TEP

Risc înalt (mare)	*Risc mediu* (moderat)*
Intervenţii chirurgicale la persoane > 40 ani, cu istoric recent de TV sau TEP	Intervenţii chirurgicale la persoane > 40 ani, care durează mai mult de 1 oră.
Intervenţii chirurgicale abdominale sau pelvine, pentru tumori maligne	Imobilizare la pat pentru afecţiuni medicale majore: cardiopatii, boală pulmonară cronică, neoplazii, hemopatii maligne, accidente vasculare cerebrale etc.
Intervenţii (chirurgicale) ortopedice majore la membrele inferioare	
Intervenţii de neurochirurgie sau chirurgie urologică	

* Riscul este crescut prin vârsta înaintată, imobilizare prelungită, insuficienţă cardiacă, varice la membrele inferioare sau insuficienţă venoasă cronică.

În prezent există numeroase mijloace farmacologice sau nonfarmacologice, care se pot aplica, pentru eliminarea sau minimalizarea efectelor celor 3 factori patogenici ai TV: staza, hipercoagulabilitatea şi lezarea pereţilor venoşi şi implicit a factorilor de risc corectabili ai trombozei (tabelul VI). Aceste mijloace trebuie aplicate diferenţial şi în raport cu riscul înalt sau mediu de TV şi cu întinderea perioadei de risc, care este relativ limitată, în principal de durata stazei venoase şi imobilizării. Astfel, profilaxia TVP şi TEP se efectuează în majoritatea cazurilor pe perioade limitate, rareori existând indicaţii de profilaxie indefinită.

TABELUL VI

Principalele metode folosite pentru profilaxia TEV şi TEP

A. Combaterea stazei venoase
  1. Mobilizare precoce, mişcări active şi/sau pasive
  2. Compresie externă
     a. Masaj manual
     b. Ciorapi elastici pentru compresie gradată
     c. Compresie pneumatică intermitentă
  3. Stimulare electrică a muşchilor, intraoperator
  4. Substanţe venoconstrictoare: dehidroergotamina

B. Scăderea coagulabilităţii sanguine
  1. Anticoagulante
     a. Heparine
     b. Antivitamine K
  2. Dextrani
  3. Antiagregante plachetare (?)

C. Prevenirea leziunilor parietale venoase
  1. Intervenţii chirurgicale cât mai puţin traumatizante
  2. Cateterizări venoase atraumatice, aseptice

Combaterea stazei venoase reprezintă un element esențial al prevenirii TEP. Staza venoasă este prezentă deopotrivă la bolnavii chirurgicali, ortopedici sau medicali, care sunt imobilizați la pat din cauza unor afecțiuni de bază. Reducerea stazei prin mobilizare cât mai precoce, sau când aceasta nu este posibil, prin mijloace mecanice de activare a circulației venoase constituie măsurile inițiale și probabil cele mai eficace, la majoritatea persoanelor cu risc trombogen.

În special la bolnavii chirurgicali sau ortopedici, cu imobilizare mai prelungită se pot folosi ciorapi elastici sau benzi elastice, care realizează o compresie gradată, mai mare în regiunea gambei și mai mică în regiunea coapsei, reducând staza venoasă. La aceeași categorii de bolnavi și-au dovedit eficiența aparate care realizează o compresie mecanică intermitentă la membrele inferioare. Acestea activează circulația venoasă de întoarcere și ar crește – în plus – activitatea fibrinolitică.

Scăderea coagulabilității sanguine și a altor factori trombogeni constituie a doua treaptă a prevenției, necesar de aplicat la persoane cu risc major de TV și TEP și la care măsurile de combatere a stazei venoase nu par suficiente. În acest scop se folosesc heparine, anticoagulante orale, dextrani sau agenți antiplachetari, amploarea mijloacelor farmacologice folosite fiind dependente de amploarea factorilor trombogeni (de risc) dar și de eficiența, statistic dovedită, a diverselor grupe de medicație.

Heparina în doze mici (minidoze heparina), este o metodă de profilaxie, relativ larg utilizată. Ea comportă administrarea de 5 000 U heparină subcutanat cu 2 ore preoperator și apoi la fiecare 12 sau 8 ore, pentru 5–7 zile sau până la mobilizarea completă a bolnavului. Baza teoretică a profilaxiei TV și TEP prin doze mici de heparină o constituie faptul că activitatea anti *X*a a heparinei nefracționate (clasice) este mai intensă și se exercită la concentrații mai mici decât activitatea anti IIa (antitrombinică). Rezultă astfel că efectul antitrombotic al heparinei (anti Xa) – deci de prevenire a trombozei venoase – se obține cu doze mai mici decât efectul anticoagulant (anti IIa).

Administrarea profilactică de minidoze de heparină nu necesită controlul coagulării și nici risc de hemoragii semnificative, deși se pot semnala hemoragii ușoare sau hematoame, în special la bolnavii chirurgicali sau urologici.

Grupele de bolnavi la care s-au obținut rezultate excelente cu această metodă de profilaxie – reducerea riscului de TV și de TEP total, mai mare de 60% – sunt bolnavii cu intervenții chirurgicale generale, ortopedice, neurologice și ginecologice. În afara acestora administrarea de minidoze de heparină se poate prescrie la unii bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă, cord pulmonar cronic decompensat sau infarct acut de miocard, la care se anticipează o imobilizare prelungită la pat sau au antecedente de TV. Eficiența acestei metode de prevenire este incomplet dovedită pentru bolnavii medicali.

Heparina cu greutate moleculară mică (Low molecular weight heparin) tinde să se impună ca principalul medicament profilactic în TV și TEP. Ea întrunește câteva avantaje: 1) are efect antitrombotic mai ridicat, prin acțiunea sa anti Xa, decât heparina nefracționată (convențională); 2) se administrează o dată pe zi subcutanat; 3) profilaxia poate fi de lungă durată, fără un risc semnificativ de trombocitopenie.

Există multiple preparate de heparine cu greutate moleculară mică dovedite eficace în profilaxia TV și TEP, în special la bolnavii ortopedici sau chirurgi-

cali. De ex. enoxaparina se administrează 40 mg (s.c. o dată pe zi, la bolnavii apreciați cu risc mare, sau 20 mg/s.c. o dată pe zi, la cei cu risc moderat). Alții folosesc fraxiparina, nadroparin sau alte preparate în doze de 750 anti XaU subcutanat de 2 ori pe zi sau chiar 3 500 anti Xa U s.c. o dată pe zi. Se poate începe administrarea de astfel de heparine preoperator, cu 2–6 ore înainte, sau imediat postoperator, la 12–24 ore. De regulă nu este necesară urmărirea testelor de coagulare, pentru că riscul hemoragic este mic. Durata tratamentului se întinde pe toată perioada de imobilizare sau de risc de tromboză venoasă.

Doze moderate de anticoagulante orale, de tip antivitamina K (cumarină, warfarină, indandionă) sunt de asemenea utilizate ca profilaxie, la persoanele cu risc mare de TVP și TEP (intervenții ortopedice pe genunchi, umăr, bazin, insuficiențe cardiace congestive severe, IM acut extins sau complicat, cu perioadă de imobilizare mai lungă etc.). Dozele de anticoagulant se reglează astfel încât timpul de protrombină să ajungă la 15–17 sec. sau la valoare de 1,3 față de valoarea martor inițială. Totuși anticoagulante orale se asociază cu o creștere substanțială a incidenței sângerărilor, în special la bolnavii ortopedici sau chirurgicali, astfel încât vor fi utilizate ca metodă profilactică de excepție, și mai ales la bolnavii medicali.

Dextranii, polimeri ai glucozei, au, pe lângă efectul principal de expansiune volemică, și un efect mic antitrombotic. În special Dextran-40 reduce agregabilitatea plachetară și acoperă suprafața endotelială cu un film protector antiadeziv și antiagregant. Aceste proprietăți sunt utilizate pentru profilaxia TVP și TEP în special la bolnavii chirurgicali (chirurgie ortopedică sau generală), dar și la unii bolnavi neurologici, mai ales când este necesară și expansiunea volemică. Dextranii evită riscul hemoragic, astfel încât pot fi folosiți în locul heparinei în minidoze. Profilaxia cu Dextran-40 se începe în timpul intervenției chirurgicale, prin administrarea a 500–1 000 ml/zi și se continuă în următoarele 3–4 zile, cu doze de cel mult 10 ml/kg/zi. Se vor urmări posibilele reacții alergice (scăderea TA, șoc, urticarie) complicațiile legate de expansiunea de volum (EPA, insuficiență cardiacă), precum și efectul alergic – toxic renal.

Antiagregantele plachetare, relativ active în prevenirea trombozelor arteriale, ocupă un loc marginal în profilaxia TV și TEP. În special aspirina și ticlopidina au fost încercate în profilaxia tromboembolismului venos, dar rezultatele par mai degrabă negative. În lipsa unor rezultate favorabile, confirmate prin studii controlate, antiagregantele plachetare nu sunt indicate pentru profilaxia TV și TEP.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului TEP constituit sunt multiple: 1) prevenirea morții prin episodul embolic inițial sau prin episoade recurente; 2) prevenirea extensiei trombozei venoase și a embolismului pulmonar recurent; 3) reducerea tulburărilor fiziopatologice și clinice produse de episodul acut, în principal prin accelerarea trombolizei; 4) prevenirea hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice. Întrucât TEP realizează, cel mai adesea, un tablou clinic grav, cu deces posibil în minute sau ore, tratamentul trebuie să fie urgent și imediat, de preferință de efectuat într-o unitate de terapie intensivă cardiacă, unde sunt disponibile condiții de echipă medicală, aparatură și medicație.

Mijloacele folosite în TEP sunt multiple, medicale sau chirurgicale, aplicarea lor fiind dependentă de amploarea tulburărilor fiziopatologice, de momentul stabilirii diagnosticului şi de condiţiile generale ale bolnavului, care în practică trebuie să tolereze un tratament agresiv dar eficient din punct de vedere farmacologic.

I. TRATAMENTUL MEDICAL

În majoritatea cazurile de TEP, cu diagnostic sigur sau prezumat, tratamentul se face cu medicaţie anticoagulantă; folosirea fibrinoliticelor este mai limitată, în special pentru TEP masiv sau submasiv, însoţit de colaps, sincopă sau cord pulmonar acut.

Tratamentul anticoagulant cu heparină, urmat de anticoagulante orale pentru 3–6 luni, reprezintă cel mai important mijloc terapeutic, pentru majoritatea bolnavilor cu TEP. El reduce rata mortalităţii de la aprox. 25–30% la bolnavii neanticoagulanţi eficace, la mai puţin de 10% la cei anticoagulanţi corect şi rata recurenţei embolismului într-o proporţie similară.

Heparina este anticoagulantul de bază în tratamentul TEP. Ea previne extensia trombozei secundare în vasul pulmonar embolizat şi previne creşterea trombusului venos şi TEP recurent. Deşi heparina nu accelerează liza cheagurilor constituite, pulmonare sau venoase, efectul său anticoagulant previne continuarea mecanismelor trombogene, în special la nivel pulmonar.

Mecanismul anticoagulant al heparinei este în prezent cunoscut. Ea acţionează la nivele diferite ale sistemului normal de coagulare. Efectul său principal este antitrombotic: inhibă activarea trombinei şi inactivează trombina gata formată. Acţiunea antitrombotică a heparinei se exercită prin legarea de antitrombină III (AT III), o alfa 2 globulină circulantă, care este inhibitorul natural al proteazelor active XIIa, XIa, Xa, IXa şi IIa (trombină). Efectul inhibitor al AT III este slab, dar în prezenţa heparinei creşte de aproape 1 000 de ori. Heparina se leagă de AT III la nivelul unui rezidiu de lizină şi ea acţionează ca un catalizator şi nu este consumată în timpul reacţiei.

În afara efectului antitrombinic, heparina are o acţiune anti Xa (antitrombotică) care se realizează la concentraţii mai mici decât acţiunea anti IIa (anticoagulantă) precum şi efecte mai mici pe alţi factori de coagulare. De asemenea heparina inhibă agregarea plachetelor la suprafaţa trombusului.

Iniţierea tratamentului cu heparină *se face de urgenţă,* atunci când diagnosticul de TEP este sigur sau foarte probabil, înaintea obţinerii unor rezultate de explorare (scintigrafie, date de laborator etc.). Este necesar de asemenea să se evalueze, din istoric şi datele clinice, riscul hemoragic la bolnavul care trebuie tratat, cunoscând faptul că o sângerare semnificativă se întâlneşte la 5–10% din bolnavii anticoagulaţi cu doze adecvate. Vor fi excluşi de la tratament bolnavii care au contraindicaţii absolute pentru tratament anticoagulant, dar heparina va fi administrată – cu prudenţă – la cei cu contraindicaţii limită sau relative, mai ales dacă TEP este important (tabelul VII).

TABELUL VII

Contraindicațiile principale ale administrării anticoagulantelor

Intoleranța la anticoagulant (contraindicație relativă)
Cooperare inadecvată (alcoolism, psihopatie)
Absența facilităților de laborator
Ocupații cu risc ridicat de traumatism
Vârstă înaintată (contraindicație relativă)
Sarcina în primul trimestru (pentru antivitaminele K) și perinatal
Iminența de avort
Sângerări actuale (excepție hemoptiziile datorate infarctului pulmonar)
Diateze hemoragice (inclusiv medicamentoase)
Insuficiență hepatică și renală (pentru antivitaminele K) (contraindicație relativă)
Hemoragie cerebrală recentă (3–4 săptămâni)
Infarct cerebral important (risc de transformare hemoragică)
Anevrism cerebral prezent sau posibil
Endocardită bacteriană
Anevrism disecant
Hipertensiune arterială semnificativă (sistolică >200 mm Hg sau diastolică >110 mm Hg), rezistentă la tratament.
Pericardită fibrinoasă întinsă în caz de infarct miocardic (contraindicație relativă) sau pericardită (sero-)hemoragică.
Intervenții recente sau în viitorul apropiat pe ochi, creier sau măduva spinării

Heparina nefracționată poate fi administrată în perfuzie i.v. continuă, prin injecții i.v. intermitente sau prin injecții s.c. Ori de câte ori este posibil, se va prefera perfuzia i.v. continuă, care evită variațiile mari ale efectului anticoagulant și riscul sângerărilor. În caz de probabilitate moderată de TEP sau dacă accidentul pulmonar pare mediu, se va începe cu un bolus de heparină de 5 000 U, urmat de perfuzie i.v. de 1 000 – 1 300 UI/oră sau 33 000 UI/24 ore. Efectul anticoagulant al heparinei este imediat și se menține pe tot timpul administrării continui, dar este de numai 3–5 ore, depinzând de doză, dacă medicamentul se administrează într-un singur bolus.

Există și alte scheme de inițiere și continuare a tratamentului cu heparină: bolus i.v. inițial de 5 000–10 000 U și apoi 5 000 U la 4 ore sau bolus inițial urmat de administrare s.c. a 17 500 U la 12 ore. Indiferent de modul de administrare al heparinei, trebuie subliniat că bolnavii cu TEP sau TVP au necesități mai mari de heparină decât cei fără tromboze și răspunsul anticoagulant la heparină variază considerabil de la pacient la pacient. Astfel, pentru a se realiza un efect adecvat, cantitatea de heparină administrată trebuie monitorizată prin teste de laborator corespunzătoare.

Efectul anticoagulant eficace al heparinei necesită concentrații plasmatice de 0,2–0,3 U/ml, care determină alungirea de 2–3 ori a testelor de coagulare sanguină globală (Lee-White). În practică se folosește curent APTT (timpul de tromboplastină parțial activată), care trebuie să aibă valori de 1,5–2 ori mai mari decât valorile timpului de control a laboratorului (normal 50–60 sec.). Dacă se face perfuzie i.v. continuă cu heparină, APTT trebuie controlat la 6 ore, modificând ritmul de perfuzie pentru a obține valori optime, și apoi o dată pe zi sau în caz de administrare intermitentă, la 3 ore după injecția i.v.

Durata tratamentului cu heparină este de 7–10 zile şi el va fi continuat cu anticoagulante orale (profilaxie secundară), pentru 3–6 luni; este necesar o suprapunere a heparinei şi a anticoagulantelor orale pentru 3–4 zile în raport cu viteza de realizare a efectului scontat prin antivitamine K. Durata tratamentului anticoagulant este dictată de riscul de recurenţă a TEP (mai mare în prima lună), de riscul de recidivă a TVP (cu atât mai mare cu cât i.v. a fost proximală), precum şi de ritmul de rezoluţie a trombozei pulmonare (aprox. 50% în primele 3 luni). *Controlul eficienţei anticoagulantelor* orale folosite se face prin monitorizarea timpului de protrombină (determinat după metoda Quick) care trebuie menţinut la valori de 1,3–1,6 ori faţă de cel de control dinaintea administrării antivitaminelor K.

Valorile normale ale timpului de protrombină sunt influenţate apreciabil de calitatea şi provenienţa tromboplastinei tisulare folosite. În ultimul timp s-au făcut încercări de standardizare a timpului Quick, folosind raportul de normalizare internaţional (INR = *international normalized report*), calculat prin folosirea tromboplastinei etalon OMS. Se recomandă ca administrarea anticoagulantelor orale să fie astfel ajustată, încât să menţină un timp de protrombină de 1,3–1,8 ori valorile normale, corespunzător unei valori a IRN între 2 şi 3. Determinarea concentraţiei (activităţii) protrombinei, încă larg folosită, este pe cale de abandonare în numeroase ţări, fiind supusă erorilor. În mod orientativ se poate folosi determinarea concentraţiei de protrombină, care trebuie considerată optimă între 25–30%, pentru aprecierea efectului anticoagulant al antivitaminelor K.

Tratamentul prelungit anticoagulant al TEP impune nu numai controlul eficienţei sale pe TV sau tulburările respiratorii şi hemodinamice produse de emboluşi, dar în egală măsură pe supravegherea efectelor anticoagulante, a reacţiilor adverse şi interacţiunilor medicamentoase.

În ultimul timp se încearcă evaluarea eficienţei heparinei cu greutate moleculară mică (LMWH) în tratamentul curativ-anticoagulant al TEP şi rezultatele sunt încurajatoare; acest tip de heparină pare a fi tot atât de eficace, evitându-se reacţiile adverse, ca şi heparina nefracţionată (convenţională).

Rezultatele tratamentului anticoagulant în TEP sunt bune, apreciate prin scăderea mortalităţii şi ameliorarea condiţiei hemodinamice. Din punct de vedere arteriografic însă, în TEP masivă cheagurile nu se lizează complet în 75% din cazuri după 1–4 săptămâni şi în 50% după 4 luni. Cu toate acestea HTP cronică tromboembolică nu apare decât la 1–3% din bolnavii cu TEP masiv.

Tratamentul trombolitic cu *streptokinază* (SK), *urokinază* (UK) sau *activator tisular de plasminogen* (t-PA) a fost introdus în tratamentul TEP, pentru a obţine rapid liza cheagurilor recent constituite şi a reduce imediat amploarea tulburărilor cardiorespiratorii. Tromboliza indusă medicamentos accelerează liza cheagurilor şi îndepărtează rapid obstrucţia arterială pulmonară, reduce HTP acută, reduce sursa de embolism – prin liza trombuşilor venoşi –, previne recurenţa emboliilor şi posibilitatea constituirii HTP cronice tromboembolice. Aceste avantaje teoretice sunt contrabalansate de riscul hemoragic, relativ important şi de necesitatea controlului de laborator, pentru perioada tratamentului. Pentru orice caz de TEP cert, la care se indică tratament trombolitic trebuie apreciat totdeauna raportul beneficiu/risc, înainte de administrarea medicaţiei (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Contraindicațiile principale ale tratamentului trombolitic

Vârsta înaintată (peste 75 ani)
Sarcina, cel puțin în primul trimestru și peripartal 10 zile
Diateze hemoragice de orice cauză
Sângerări viscerale actuale sau in ultimele 30 de zile
Hemoragie cerebrală actuală sau în ultimele 3 luni
Ictus cerebral nehemoragic în ultimele 14 zile
Ateroscleroză cerebrală difuză (lacunarism cerebral)
Anevrism cerebral sau malformații arteriovenoase cerebrale
Operații pe creier, măduva spinării sau ochi în ultimele 30 zile
Puncții-biopsii (renale, hepatice) în ultimele 10 zile
Puncții rahidiene, arteriale, oculare sau regiuni necompresibile în ultimele 10 zile
Operații sau traumatisme importante in ultimele 10 zile
Anevrism disecant
Sursă cardiacă posibilă de embolii sistemice (endocardite, fibrilație atrială, trombuși intracavitari)
Ulcer gastroduodenal activ
Colită ulceroasă
Tuberculoză pulmonară și renală active
Tumori cerebrale sau viscerale cu potențial hemoragic
HTA semnificativă (sistolică >200 mmHg sau diastolică >110 mmHg) rezistentă la tratament
Diabet zaharat insulinodependent sever cu retinopatie (contraindicație relativă)
Reacții alergice la SK sau APSAC (numai pentru aceste trombolitice)

Indicațiile tratamentului trombolitic sunt în extensie, dar în prezent se recomandă, ca terapie inițial, în TEP masiv, cu diagnostic sigur și tulburări hemodinamice importante (sincopă, șoc cardiogen, cord pulmonar acut) sau în cazul lipsei de ameliorare cardiorespiratorie într-o embolie pulmonară masivă, după primele ore de tratament medical standard (medicație anticoagulantă și suportivă). Mulți autori aplică tratament trombolitic și pentru TEP submasiv, cu stare hemodinamică alterată, precum și în caz de recurența emboliilor sub tratament anticoagulant corect.

Până în prezent s-a acumulat o experiență pozitivă în tratamentul TEP masiv cu SK, UK, t-PA și rt-PA. Tromboliticele activează indirect (SK) sau direct (UK, t-PA) plasminogenul endogen pentru a forma plasmină, care la rândul său fragmentează, în principal, fibrina-fibrinogenul, dar și alți factori ai coagulării, producând liza cheagurilor recente.

Schemele de tratament recomandate sunt în parte standardizate. Dacă bolnavii primiseră anterior heparină, se pot aștepta 3–4 ore de la administrarea sa pentru dispariția efectului anticoagulant sau eventual bloca acest efect prin protamină.

Pentru SK, regimul standard este constituit de o doză de încărcare de 250 000 U, administrată în 20–30 minute, urmată de o perfuzie continuă de 100 000 U/oră pentru 24–72 ore. În prealabil se pot administra corticosteroizi i.v. (de ex. 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon) sau un antihistaminic. Pentru UK doza standard este de 4 400 U/kg administrată în 10 minute, urmată de o perfuzie i.v. continuă de 4 400 U/kg/oră pentru 12–24 ore. În tratamentul cu rt-PA se folosește o doză fixă de 100 mg, într-o perfuzie i.v. continuă, timp de 2 ore. Mai recent se folosesc și alte scheme de tratament, cu doze de încărcare masive, de exemplu UK 1 milion UI/i.v. în 5 min sau rt-PA 100 mg/i.v. în

5–10 minute, în speranța obținerii unei rezoluții prompte a emboluşilor şi a îmbunătățirii condițiilor hemodinamice. Astfel de doze mari trebuie urmate de regimuri standard de UK sau SK, pentru 24 ore, pentru a obține rezoluția completă a emboluşilor.

Alegerea unuia din preparatele trombolitice pentru tratamentul TEP depinde de experiența medicului, de prezența contraindicațiilor specifice pentru SK, de preparatul disponibil şi relația cost/beneficiu. Experiența cea mai importantă este cu SK, dat rt-PA tinde să fie administrat din ce în ce mai frecvent, date fiind complicațiile hemoragice mai mici, în condițiile unor rezultate de tromboliză mai rapide.

Tratamentul trombolitic trebuie urmat de administrarea de heparină, pentru 5–10 zile şi apoi de anticoagulante orale pentru 3–6 luni. Administrarea de heparină trebuie începută fără un bolus inițial, după 3 ore de la terminarea perfuziei de SK şi imediat după UK sau rt-PA. Pentru prevenirea unor reacții alergice severe (la SK) sau reacții febrile (la oricare trombolitic) se administrează înainte de medicația trombolitică, corticosteroizi i.v. şi eventual medicație antihistaminică.

Administrarea de SK şi UK, care se face în perfuzie cu durata de 12–24 ore, necesită un control de laborator privind starea litică realizată, dar pentru t-PA şi rt-PA acest control nu este necesar. Timpul de trombină, controlat la 4 ore interval, trebuie să fie alungit de 4 ori față de timpul de control dinaintea tratamentului. Efectul trombolitic poate fi verificat şi prin determinarea produşilor de degradare a fibrinei (creştere a timpului de liză a englobulinelor) sau a timpilor de protrombină sau de tromboplastină (alungire). Oricare din aceste teste pot constitui teste de control, dacă după 4–6 ore de la debutul perfuziei au devenit anormale şi nu au apărut semne clinice de hemoragie. Folosirea regimurilor standard de trombolitice în TEP, aprobate FDA (tabelul IX) nu ar mai face necesară cercetarea testelor de coagulare, pentru că dozele de agenți trombolitici fie sunt fixe (pentru SK şi rt-PA), sau sunt determinate de greutatea corporală (UK).

TABELUL IX

Regiune de administrare a tromboliticelor pentru TEP, aprobat de FDA (SUA)

Tromboliticul	*Mod de administrare*
SK	250 000 UI, doză de încărcare în 30 min, urmată de perfuzie i.v. 100 000 UI/oră pentru 24 ore
UK	4 400 UI/kg, doză de încărcare în 10 min, urmată de perfuzie i.v. 4 400 UI/kg/oră pentru 12–24 ore
rt-PA	100 mg, administrată în perfuzie i.v., în timp de 2 ore

Complicațiile tratamentului trombolitic sunt în principal hemoragice şi sunt de 2 ori mai frecvente decât cele produse de heparină. Hemoragiile severe sau cu prognostic grav în bună parte pot fi evitate dacă se face o selecție

riguroasă a bolnavilor – excluzându-se numeroasele situații contraindicate pentru tromboliză – dacă nu se depășesc dozele considerate optime și dacă bolnavii sub tratament sunt supravegheați clinic și biologic. Hemoragiile intracerebrale, complicația cea mai de temut a tratamentului trombolitic, se produce la aproape 1% din pacienți. Dacă se produce o hemoragie importantă sau într-un organ vital se va întrerupe tromboliza și se vor administra plasmă proaspătă (conține fibrinogen și factorii V și VIII) sau crioprecipitat de plasmă (conține factorul VIII și fibrinogen) sau acid epsilon aminocaproic (5 g i.v. în 30 minute) (tabelul X).

TABELUL X

Tratamentul complicațiilor terapiei trombolitice

Sângerări majore	
Sângerare intracraniană	Se întrerupe tromboliza sau anticoagularea TC cerebrală Consult neurolog (neurochirurg)
Hematom extensiv	Se întrerupe tromboliza sau anticoagularea
Hematurie macroscopică	Se întrerupe tromboliza sau anticoagularea
Dacă sângerarea continuă după întreruperea terapiei trombolitice	Se administrează crioprecipitat sau plasmă proaspătă Neutralizarea heparinei cu protamină Transfuzia de plachete, dacă timpul de sângerare este prelungit Transfuzia de masă eritrocitară Consult endoscopic, eventual chirurgical
Sângerări minore	
Hematom superficial	Presiune manuală Verificare dacă sursa nu este la o puncție vasculară
Alergie	Hidrocortizon 100 mg i.v.
Febră	Acetaminofen 50–100 mg
Greață	Lorazepam 1–2 mg/i.v.
Frison	Meperidină 50–100 mg/i.v.

Rezultatele tratamentului trombolitic în TEP sunt parțial superioare tratamentului cu heparină, în condițiile unui risc hemoragic mai mare. Deși medicația trombolitică nu reduce semnificativ mortalitatea în TEP masiv, comparativ cu heparina, totuși ea realizează o repermeabilizare precoce și semnificativă a vaselor pulmonare obstruate, ameliorând perfuzia pulmonară și hemodinamica cordului drept. Liza moderată sau semnificativă a embolusului pulmonar, demonstrată angiografic, se obține după 24 ore de terapie la aprox. 5% din bolnavii tratați cu heparină, comparativ cu 60–70% tratați cu SK și UK și peste 90% tratați cu rt-PA. Reperfuzia precoce în TEP masiv reduce amploarea tulburărilor cardiocirculatorii și respiratorii în primele 24 ore, perioada maximă de risc vital în EP. Pe termen lung, tratamentul trombolitic reduce posibilitatea constituirii unei HTP tromboembolice sechelare și incidența sindromului postflebitic.

II. TRATAMENTUL GENERAL

Deşi tratamentul anticoagulant sau trombolitic reprezintă metoda terapeutică de bază în TEP, cel puţin pentru primele zile sunt necesare măsuri terapeutice adjuvante (suportive), uneori salutare.

Hipoxemia este comună în TEP masivă. Bolnavii hipoxemici sunt confuzi şi agitaţi. Hipoxemia potenţează HTP de origine embolică şi favorizează producerea aritmiilor. Ea poate fi corectată prin *administrarea de* O_2 pe sondă intranazală sau pe mască (4–8 l/minut). Controlul eficienţei administrării de oxigen trebuie efectuat clinic şi cu oximetru (la nivelul lobului urechii sau deget) şi eliberarea de oxigen ajustată astfel încât să se asigure o $SaO_2 > 90\%$.

Susţinerea circulaţiei este necesară în TEP masiv sau la bolnavii cu TEP submasiv. Hipotensiunea se tratează iniţial cu fluide i.v., pentru a corecta eventuala hipovolemie. Dacă rehidratarea nu corectează TA, se vor administra substanţe vasopresoare (dopamină 4–5 µg/kg corp/min.) sau inotroppozitive (dobutamină 10–15 µg/kg/min.). Cordul pulmonar acut sau şocul cardiogen induse de EP care nu răspund în câteva ore la tratamentul general şi cu heparină au indicaţie de terapie trombolitică.

Calmarea durerii şi anxietăţii trebuie efectuată de urgenţă. Durerea pleurală scade amplitudinea respiraţiei, măreşte hipoxia şi favorizează indirect atelectazia şi infecţia pulmonară. Controlul durerii poate fi realizat cu pentazocină, doze fracţionate de clorhidrat de morfină i.v., codeină, acetaminofen.

Adesea sunt necesare administrarea de antibiotice (probabilitate de embolie septică, suspiciune de suprainfecţie pulmonară), branhodilatatoare (aminofilină i.v.), antiaritmice, precum şi alte mijloace terapeutice în raport cu evoluţia generală a bolnavilor.

III. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Există două modalităţi de tratament chirurgical în TEP, care de regulă sunt indicate şi practicate de excepţie: întreruperea căii venoase cave şi embolectomia pulmonară.

Întreruperea venei cave inferioare (VCI) are drept scop întreruperea recurenţelor embolice la bolnavii cu TEP sau evitarea EP la bolnavii cu risc major embolic. Ea se poate efectua în principal la nivelul VCI (sub venele renale, dar de excepţie şi deasupra lor), sau, mai rar, la nivelul venelor femurale superficiale (uni- sau bilateral). În majoritatea cazurilor, întreruperea căii venoase se realizează prin plasarea de filtre în VCI şi de excepţie prin ligatură completă sau incompletă, sau clamparea sau plicaturarea venei.

Plasarea de dispozitive cu rol de filtru în VCI (filtre Kimray-Greenfield, Mobin-Uddin) se realizează pe cale transcutană, prin vena jugulară internă sau vena femurală comună. Filtrele permit oprirea emboluşilor potenţiali, în condiţiile unei moderate staze venoase. Indicaţiile întreruperii căii venoase, în special prin filtre pe VCI sunt limitate: 1) TEP recurent sub tratament anticoagulant

adecvat; 2) TVP ileofemurală extensivă cu sângerare recentă sau contraindicații pentru anticoagulare; 3) prevenirea TEP la persoane cu risc înalt: după embolectomie pulmonară; în TVP extensivă ileofemurală; în cordul pulmonar cronic embolic; 4) eventual TEP septic, cu punct de plecare la nivelul regiunii inferioare a corpului.

Patologia legată de prezența filtrelor VCI poate fi variată chiar în condițiile anticoagulării, dar inferioară riscului embolic pulmonar. Staza venoasă la membrele inferioare poate fi semnificativă, mai ales dacă filtrul se colmatează. Mai pot apărea: recurența TEP (prin constituirea de trombuși pe fața proximală a filtrului sau prin venele colaterale permeabile, ulterior dezvoltate); colmatarea completă a filtrului și obstrucția VCI; hemoragii retroperitoneale. Ca orice metodă profilactică, întreruperea VCI poate avea o indicație limitată în timp.

Embolectomia pulmonară a rămas o metodă extremă de tratament a TEP masiv, datorită riscului operator și perioperator major (30–50% mortalitate) și mai ales rezultatelor bune realizate cu tratament trombolitic sau anticoagulant.

În TEP acut, embolectomia se poate realiza pe cale operatorie (operație Trendelenburg) sau prin succiune cu ajutorul unui cateter introdus transvenos. Indicația de intervenție se face numai după confirmarea angiografică sau angioscopică a EP masive, la bolnavii cu semne de cord pulmonar acut sau deteriorare cardiorespiratorie progresivă sub tratament ineficient trombolitic sau anticoagulant, sau la bolnavii cu EP majoră și contraindicații de tratament trombolitic. Mulți chirurgi efectuează concomitent cu embolectomia pulmonară și întreruperea VCI.

HTP tromboembolică cronică, complicație rară în TEP, este de obicei refractară la tratament anticoagulant sau trombolitic, dar poate fi ameliorată semnificativ cu tromboendarterectomie pulmonară. Indicația operatorie presupune un diagnostic precis angiografic (și eventual angioscopic) și reversibilitatea fenomenelor de cord pulmonar.

IV. PROBLEME TERAPEUTICE SPECIALE

1. **Tratamentul IP** este medical, asemănător în mare parte cu a celorlalte forme de TEP. Se va prescrie obligator medicație anticoagulantă în scheme standard, inițial cu heparină pentru 5–7 zile, urmate de anticoagulante orale pentru minim 3 luni (accident embolic izolat) sau până la 6 luni sau indefinit (în TEP recurent sau la cardiaci). Nu este necesar tratament trombolitic în IP, cu excepția existenței unui TVP extensive.

De regulă IP nu se tratează cu antibiotice. Acestea sunt necesare în caz de IP septic sau excavat sau când sunt prezente elemente clinice care sugerează suprainfecția. Adesea sunt indicate și alte măsuri terapeutice: tratamentul durerii pleurale, medicație antitusivă, puncție pleurală evacuatoare. În toate cazurile de IP trebuie identificată sursa de embolie și tratată corect TV sau mai rar cardiacă.

2. **Tratamentul bolnavilor care au TEP recurent** ridică probleme deosebite, recurențele fiind neobișnuite în cazul unei terapii anticoagulante adecvate.

Suspiciunea clinică de recurență tromboembolică trebuie obiectivată prin explorări fiabile, având în vedere implicațiile terapiei ulterioare. Când recurența se produce la bolnavi cu efect anticoagulant subterapeutic, doza de anticoagulant trebuie crescută sub controlul testelor de coagulare specifice. Dacă recurența se produce sub o anticoagulare corectă, se crește doza de anticoagulant oral pentru a realiza valori ale timpului Quick de 1,5–2 ori valorile normale sau se va insera un filtru de VCI. De regulă TEP recurent se tratează cu anticoagulante indefinit, cu excepția situațiilor în care se găsește și se elimină cauza recurenței.

3. **Indicații pentru terapie anticoagulantă pe termen lung sau nedefinit.** Terapia anticoagulantă trebuie continuată indefinit la câteva grupe de bolnavi: TEP cu mai multe recurențe; HTP cronică tromboembolică; TEP în insuficiență cardiacă refractară; bolnavi cu TVP sau TEP care au factori de risc necorectabili, ca de exemplu deficit de antitrombină III, proteină C sau proteină S, anticorpi circulanți antifosfolipidici, boli maligne etc.

CAPITOLUL XXIV

CORDUL PULMONAR CRONIC

Prof. dr. L. GHERASIM, Conf. dr. M. BOGDAN

Cordul pulmonar cronic (CPC) este definit clasic, ca hipertrofia și dilatația ventriculului drept (HVD), consecutivă unor boli care afectează funcția sau/și structura plămânilor, exceptând situațiile când acestea sunt urmarea bolilor cordului stâng sau cardiopatiilor congenitale. Deși definiția – elaborată de un grup de experți OMS în 1961 – nu face nici o referire la boala vasculară pulmonară obstructivă, modificările cordului drept produse de aceasta sunt incluse, de majoritatea autorilor în definiția CPC.

HVD reprezintă elementul central de definire și diagnostic al CPC. Ea este un fenomen adaptiv, care se instalează de obicei lent, ca o consecință a creșterii postsarcinii prin hipertensiune arterială pulmonară cronică (HTP). Remanierea morfofuncțională a circulației arteriale pulmonare este responsabilă de HTP cronică, progresivă, care precede și induce CPC. HTP cronică poate fi produsă de boli primitive – de obicei difuze – ale plămânului, de boli extrapulmonare realizând hipoventilație alveolară sau de afectarea severă – relativ autonomă a patului vascular pulmonar.

CPC eventual se poate însoți de insuficiență cardiacă dreaptă; aceasta se produce când VD hipertrofiat și eventual dilatat nu mai este capabil să compenseze creșterea de postsarcină (HTP) și apar semnele de disfuncție ventriculară dreaptă și hipertensiune venoasă sistemică. CPC se însoțește practic totdeauna de grade variate de insuficiență respiratorie, și există un paralelism între gradul hipoxemiei indus de boala pulmonară cronică, HTP și CPC.

EPIDEMIOLOGIE

CPC prezintă o mare prevalență, legată de aceea a principalelor boli cauzatoare: BPOC, astmul sever și cronic, bolile interstițiale pulmonare, pneumoconiozele. Cifrele exacte de prevalență și incidență ale CPC sunt greu de stabilit

cu exactitate deoarece definiția CPC este centrată pe identificarea HVD, iar mijloacele clinice sau paraclinice de apreciere a HVD sunt în prezent limitate și furnizează rezultate cu specificitate redusă. Un număr apreciabil de bolnavi cu CPC rămân astfel nediagnosticați numai ca insuficiență respiratorie.

Dimensiunea aproximativă a problemei poate fi apreciată pe datele necroscopice. În SUA, BPOC produce 70 000 decese anual și aprox. 40% din bolnavii decedați prin BPOC au semne de HVD. Mai mult, în Anglia, unde prevalența bolilor pulmonare cronice este ridicată, 30% din insuficiențele cardiace se datorează CPC.

Principalii factori de risc pentru CPC sunt: fumatul (factor etiologic major pentru BPOC, cu prevalență crescută printre bărbați); profesiunile cu risc crescut pentru fibroze pulmonare și pneumoconioze (muncitori din industria extractivă, metalurgică) și poluarea atmosferică.

ETIOLOGIE. CLASIFICARE

CPC apare în numeroase afecțiuni ale parenchimului pulmonar și ale căilor aeriene intratoracic, în afectări ale cutiei toracice, în boli neuromusculare, în tulburări ale centrului de control respirator și în boala pulmonară vasculară oclusivă (tabelul I); toate acestea pot conduce la CPC dacă evoluează cronic și interferă cu funcția sau/și structura plămânului – elemente care condiționează o alterare semnificativă a schimburilor gazoase și/sau o modificare anatomică a patului vascular pulmonar, cu HTP persistentă și cel mai adesea progresivă.

TABELUL I

Boli asociate cu CP cronic
(după J. S. Prichard – modificat)

Boli ale parenchimului pulmonar și ale căilor aeriene intratoracice
- Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)
- Astmul (sever, recurent sau cronic)
- Bronșiectazii (inclusiv fibroza chistică)
- Boli interstițiale fibrozante sau boli granulomatoase

Afectări ale cutiei toracice
- Cifoza sau cifoscolioza (unghi de deformare > 100°)
- Toracoplastia
- Fibroza pleurală extinsă

Boli neuromusculare
- Polimiolita
- Miastenia gravis
- Scleroza laterală amiotrofică
- Miopatii și distrofia musculară

Tulburări ale centrului de control respirator
- Sindrom de hipoventilație idiopatică
- *Sindrom de hipoventilație – obezitate*
- Boli cerebrovasculare (?)

Boala vasculară pulmonară oclusivă
- Tromboembolismul pulmonar multiplu
- Hipertensiunea pulmonară primitivă
- Drepanocitoza

1. Etiologia cea mai frecventă a CPC este reprezentată de *boli ale parenchimului pulmonar și ale căilor respiratorii intratoracice.* Dintre acestea se detașează boala obstructivă pulmonară cronică (BPOC), care împreună cu astmul infecțios cronic și bronșiectaziile difuze însumează aprox. 70% din cauzele de CPC. Tendința BPOC de a dezvolta CPC este cu atât mai mare cu cât componenta de bronșită cronică (tipul B de boală) este mai importantă; în tipul A de boală, dezvoltarea CPC lipsește sau este tardivă, deoarece HTP realizată este moderată sau nu apare decât la efort semnificativ. Pe de altă parte numai aprox. 20% din bolnavii cu BPOC dezvoltă CPC, restul rămânând fără tulburări hemodinamice semnificative.

Elementul comun al acestor grupe de boli îl reprezintă HTP produsă în principal prin vasoconstricție hipoxică, deși pot interveni colateral și alte mecanisme. De regulă la acești bolnavi există o corelație între gradul hipoxemiei și HVD.

2. *Bolile interstițiale fibrozante și bolile granulomatoase,* mai frecvente și mai bine diagnosticate în prezent, însumează aprox. 15% din cauzele de CPC. Ele afectează în măsură variabilă structura alveolară, interstițiul pulmonar – prin celule inflamatorii și fibroză – și conduc la pierdere de capilare pulmonare și de suprafață de schimb. Fibroza invadează vasculatura pulmonară, infiltrează și comprimă vasele, conducând în final la leziuni obliterante. În alte boli interstițiale, ca de exemplu în scleroza sistemică, obliterarea vaselor pulmonare prin vasculită, mai mult decât fibroza interstițială, reprezintă mecanismul principal al HTP.

3. Un grup heterogen este reprezentat de *afectările cutiei toracice, boli neuromusculare* și *tulburările centrului de control al respirației,* care toate au în comun hipoventilația alveolară cu plămân normal. Ele ajung după perioade de timp variabile la hipoxemie și hipercapnie (insuficiență respiratorie de tip II) și la HTP prin mecanism hipoxic. Instalarea CPC se face progresiv, fără posibilitatea reversibilității sale.

Din această grupă, trebuie remarcate CPC la persoanele cu obezitate importantă, la cei cu obezitate și tulburări de sensibilitate a centrului respirator (sindrom Pickwick), precum și în sindromul de apnee în somn. La aceste persoane reducerea ponderală (slăbirea) poate constitui un mijloc de reducere sau stabilizare a tulburărilor hemodinamice.

4. Grupul de *boli care produc ocluzia difuză a patului vascular pulmonar,* cu HTP consecutivă, reprezintă aprox. 2% din cazurile de CPC; ele realizează o HTP severă, cu evoluție invariabil accelerată către insuficiență cardiacă dreaptă.

Obstrucția patului vascular pulmonar se întâlnește în HTP primitivă, tromboembolismul pulmonar cronic sau în vasculite pulmonare. Unele parazitoze (schistosomiaza), carcinomatoza pulmonară sau drepanocitoza pot produce atât tablou de CPC cât și de CP subacut.

Clasificarea etiologică sau mai corect etiopatogenică a CPC este cea mai răspândită; ea corelează cel mai bine, tipul de boală pulmonară și mecanismele patogenice prin care se ajunge la HTP sau CPC.

Sub aspect hemodinamic, CPC poate fi clasificat în CPC compensat și decompensat. În stadiu de *CPC compensat* există HTP variabilă de repaus și care se amplifică la efort, HVD, dar presiunea telediastolică în VD, presiunea în AD și FE sunt normale.

În *CPC decompensat* sunt prezente semnele de insuficiență cardiacă dreaptă; elementele hemodinamice definitorii privesc HTP de repaus, de diverse grade, presiunea telediastolică în VD și presiunea în AD crescute, FE scăzută.

Un bolnav poate prezenta în cursul evoluției trecerii dintr-o categorie hemodinamică în altele, după cum evoluează boala de fond, cu agravări și ameliorări temporare.

MORFOPATOLOGIE. FIZIOPATOLOGIE

Cordul pulmonar cronic se constituie ca urmare a unei HTP cronice și a remanierilor consecutive – morfologice și funcționale, ale VD. Din ansamblul modificărilor patologice care caracterizează CPC se pot separa câteva componente: 1) Modificările morfologice și funcționale care produc HTP; 2) hemodinamica VD în HTP; 3) comportamentul VS în CPC; 4) particularitățile fiziopatologice ale insuficienței cardiace drepte în CPC.

1. **Hipertensiunea pulmonară** produsă prin afectare pulmonară sau a vaselor pulmonare reprezintă premiza constituirii CPC. Mecanismele principale prin care se realizează creșterea cronică a presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare sunt multiple și depind de tipul de boală pulmonară de bază. În mod sintetic HTP întâlnită în CPC este produsă prin: a) vasoconstricție pulmonară hipoxică; b) reducerea anatomică a patului vascular pulmonar și c) obliterarea primară a lumenului vascular pulmonar.

a) *Vasoconstricția pulmonară hipoxică* reprezintă cel mai important mecanism patogenic hipertensiv pulmonar în BPOC, în boala vasculară pulmonară de altitudine și în toate bolile care induc hipoventilație alveolară prin mecanism extrapulmonar. Modificările morfologice interesează micile arteriole musculare imediat proximale unităților respiratorii, în timp ce arterele musculare mai mari pot avea numai modificări minime. În arterele musculare mici și arteriole se constată o hipertrofie semnificativă a mediei și fascicule musculare netede longitudinale la nivelul laminei elastice interne reduplicată. Severitatea hipertrofiei mediei arteriolare se corelează pozitiv cu severitatea HVD.

Vasoconstricția pulmonară se realizează printr-un mecanism reflex vasoconstrictor, al cărui stimul îl reprezintă hipoxia alveolară (mecanism descris de von Euler și Lilgestrand). Reflexul vasoconstrictor hipoxic este un mecanism homeostatic care reduce fluxul sanguin în regiunile hipoventilate. Hipoxia alveolară induce eliberarea de mediatori din celulele parenchimatoase (prostaglandine, bradikinină, angiotensină, serotină etc.) sau hipoxia alveolară indice un răspuns presor direct pe celule musculare netede arteriolare. Vasoconstricția hipoxică este intensificată de acidoză și indirect de hipercapnie.

Vasoconstricția persistentă conduce și la modificări structurale în peretele vascular: hipertrofia mediei și edem al celulelor endoteliale. Arborele vascular arterial „muscularizat" dobândește o capacitate reactivă vasoconstrictivă mult mai însemnată, reacționând mai intens la stimuli vasoconstrictivi (inclusiv hipoxia alveolară); totodată vasoconstricția reactivă poate fi influențată terapeutic (administrarea de O_2, în special în tratament cronic).

b) *Reducerea anatomică a aportului vascular pulmonar* se produce mai ales în bolile care duc la alterări importante ale interstițiului pulmonar, ca de x. sarcoidoza, colagenoze (sclerodermia, poliartrita reumatoidă), pneumoco-

nioze (în special azbestoza şi silicoza), alveolitele fibrozante difuze, tuberculoza pulmonară. Ca mecanism unic restricţia morfologică trebuie să fie foarte întinsă pentru a induce HTP, dar de obicei în afecţiunile pulmonare citate se realizează şi alte condiţii complementare, ca de exemplu obstrucţie de căi aeriene, dezechilibru V/P. În BPOC tip I, distrucţia de teritorii alveolare şi de vase pulmonare trebuie să fie extensivă, pentru a produce HTP.

Modificările morfologice vasculare (vezi şi capitolul „Etiologie") comportă o hipertrofie marcată a mediei arteriolare, asociată cu o fibroză intimală; aceasta este deseori de tip eccentric şi poate induce obliterare totală sau subtotală a vasului. În mod particular leziuni de hipertrofie a mediei şi tendinţa de „arterializare" se găsesc şi în venele pulmonare.

c) *Obliterarea primară a lumenului vascular pulmonar* se întâlneşte în HTP primitivă (HTPP) – cu toate tipurile sale morfologice – şi în tromboembolismul pulmonar cronic – fie prin trombuşi voluminoşi, fie prin microembolizări recurente. HTP produsă în aceste condiţii este de regulă fixă şi cu tendinţă la progresie. Modificările morfologice vasculare în acest grup de boli sunt caracteristice (vezi capitolele „HTPP" şi „TEP").

2. **Hemodinamica VD în HTP.** Particularităţile morfologice şi funcţionale ale VD normal, explică comportamentul său în cazul unei HTP cronice. VD se comportă ca o pompă de volum (volum endoventricular cu aprox. 15% mai mare decât al VS), capabilă – cu o forţă relativ mică de contractilitate, generată de miocardul său subţire (4–5 mm), să pompeze debite mari de sânge în condiţiile presiunii normale joase din AP. VD se comportă astfel bine în condiţiile creşterii presarcinii (la creşterea întoarcerii venoase), dar se adaptează greu la creşteri de postsarcină, în condiţii de HTP.

Supraîncărcarea cronică prin presiune în HTP, induce HVD, care se reflectă morfologic printr-o îngroşare a peretelui liber a VD (10–15 mm), iar funcţional prin scăderea complianţei şi creşterea însemnată a capacităţii contractile. Hipertrofiei ventriculare i se asociază variabil şi un grad de dilataţie, mai exprimată în situaţiile în care pe fondul unei HTP permanente se produc creşteri bruşte ale presiunii pulmonare (hipoxemia din somn, sindroame de apnee în somn etc.).

În stadiile iniţiale ale CPC, mecanismele adaptative ale VD permit menţinerea FE şi asigură DC adecvat în repaus şi efort. La efort însă, din cauza reducerii ariei de secţiune a patului veascular pulmonar, HTP se accentuează. În stadii mai avansate ale bolii de bază, prin agravarea HTP şi prin alterări hipoxice şi ischemice miocardice, dilataţia ventriculară se accentuează, presiunea telediastolică în VD creşte iniţial la efort şi apoi în repaus, FE scade sub 45%, ca şi DC (variabil) şi apar semnele clinice ale insuficienţei cardiace drepte. Decompensarea cardiacă este de multe ori tranzitorie, în condiţii care agravează temporar HTP printr-un factor hipoxic (de ex. în hipoventilaţia alveolară prin infecţie-obstrucţie bronşică) sau prin obliterare vasculară (tromboembolism). Toleranţa VD pentru HTP prin mecanism hipoxic este mai mică decât pentru HTP prin obstrucţie vasculară, insuficienţa cardiacă dreaptă survenind la niveluri presionale mult mai mici în prima eventualitate.

3. **Comportamentul VS în CPC.** Performanţa VS a fost considerată mult timp normală în CPC, dar unele date hemodinamice actuale tind să dovedească o cointeresare şi a cordului stâng în condiţiile supraîncărcării cronice prin presiune a VD.

Hipertrofia și dilatația VD ar induce consecințe negative asupra VS, prin mișcarea sistolică a septului interventricular către VS, cu alterarea consecutivă a funcției sale diastolice cât și a celei sistolice. La acest fenomen de tip mecanic – bine obiectivat ecocardiografic, se poate adăuga scăderea contractilității miocardului ventricular stâng printr-o cardiopatie ischemică asociată sau prin hipoxemie, acidoză respiratorie decompensată și diselectrolitemie. Modificările presiunilor intratoracice prin boală pulmonară, ar putea contribui suplimentar la disfuncția VS: creșterea presiunii pozitive expiratorii intratoracice se însoțește de creșterea presarcinii VS.

4. **Particularitățile fiziologice ale insuficienței cardiace în CPC.** Scăderea debitului VD și staza retrogradă, apar când HTP este relativ severă sau când pe fondul unei HTP moderate se produce creșteri presionale suplimentare tranzitorii (hipoxie alveolară); se depășește astfel capacitatea adaptativă ventriculară (realizată prin dilatație și parțial prin hipertrofie) și se creează condițiile inadecvării DC la efort și la nevoile metabolice. DC în CPC decompensat nu este invariabil scăzut, poate fi și normal, dar nu crește corespunzător cu nevoile metabolice.

Disfuncția ventriculară dreaptă induce consecințele comune ale tuturor formelor de insuficiență cardiacă: stimulare simpatică, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, redistribuirea regională a DC, retenția de sodiu și apă. Vasoconstricția simpato-adrenergică (predominentă în teritoriul renal, cutanat și splanhnic) este contrabalansată de vasodilatația hipercapnică, ceea ce induce o scădere suplimentară a presiunii de perfuzie a organelor vitale; astfel se explică agravarea hipoperfuziei cerebrale și tendința la comă, odată cu decompensarea cordului drept la acești bolnavi (participă și hipoxemia – hipercapnia). Retenția hidrosalină are atât mecanism retrograd, cât și anterograd; ea este agravată de producția excesivă de aldosteron și de deficitul de metabolizare hepatică a acestuia (ficat hipoxic).

Insuficiența cardiacă dreaptă din CPC este adesea reductibilă, în afecțiunile în care există un grad de reversibilitatea a HTP (ca de ex. în BPOC, bronșiectazii difuze, sarcoidoză, unele fibroze interstițiale difuze). Dacă HTP este severă și fixă (ca de ex. în HTPP sau majoritatea bolilor pulmonare interstițiale), atunci insuficiența cardiacă nu are nici un potențial de reversibilitate.

TABLOU CLINIC

În tabloul clinic al CPC se regăsesc simptome și semne intricate, ale: A. Bolii pulmonare (mai rar extrapulmonare) generatoare de HTP; B. Sindromul de HTP; C. HVD, cu sau fără semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

A. **Boala pulmonară sau extrapulmonară** care produce CPC se află, de obicei, pe primul plan al tabloului clinic, aproape în toate etapele de evoluție ale CPC.

În aproape 70% din cazuri, tabloul clinic este de BPOC tip B. Bolnavii – de regulă fumători – au un istoric de tușitori cronic, cu spută mucoasă sau mucopurulentă în cantitate variabilă, survenind mai ales în anotimpurile umede sau reci sau după infecții virobacteriene. Frecvent, în perioadele de acutizare,

apar accese de bronhospasm, cu dispnee expiratorie şi wheezing. Dispneea, inițial intermitentă, în perioadele de acutizări sau bronhospasm, tinde să apară la eforturi mici sau chiar în repaus. După ani de evoluție, cu agravări repetate ale simptomatologiei, se instalează insuficiența respiratorie, cu cianoză severă, extremități calde și eventual encafalopatie hipercapnică.

Examenul clinic pulmonar este caracteristic; sunt dominante semnele unui sindrom obstructiv generalizat, cu hiperinflație variată, murmur vezicular prezent, dar cu expirație prelungită, prezență de raluri ronflante şi sibilante, variabile ca intensitate și difuz distribuite. Tabloul clinic pulmonar poate fi modificat de prezența unor complicații virobacteriene pulmonare şi/sau pleurale.

BPOC tip B se caracterizează printr-un sindrom obstructiv generalizat tipic, cu inegalitatea raportului ventilație/perfuzie, creşterea rezistenței de flux, a volumului rezidual şi a capacității reziduale funcționale; în schimb capacitatea vitală, VEMS-ul sunt scăzute. În etapele avansate este prezent şi un sindrom de hipoventilație alveolară globală, care explică agravarea insuficienței respiratorii hipoxemice – hipercapnice, a HTP şi consecințele ei.

Mai rar BPOC de tip A (predominent emfizem – *pink puffer*) determină CPC, și acesta mai ales în etapele avansate ale bolii. Simptomul dominant este dispneea, inițial de efort și ulterior de repaus; tusea este mai puțin frecventă sau chiar absentă și expectorația nesemnificativă. Examenul clinic pulmonar este cel mai adesea sărac; sunt prezente semne de hiperinflație pulmonară difuză, cu hipersonoritate pulmonară, murmur vezicular mult diminuat, expirația prelungită și raluri pulmonare absente sau minime. Cianoza, hipocratismul digital, frecvente în tipul B de BPOC, sunt absente în tipul A. Cu toată reducerea marcată a suprafeței de schimb gazos, concentrația gazelor sanguine este menținută pentru mult timp în limitele normale, prin creşterea ventilației.

Restricția de pat vascular rămâne dominantă, dar ea nu produce HTP semnificativă și eventual CPC, decât foarte tardiv, şi de obicei în asociație cu un factor obstructiv bronşic şi apariția dezechilibrului în raportul ventilație/perfuzie. Aceasta explică, de altfel, raritatea CPC în BPOC tip A.

Bolile pulmonare sau extrapulmonare care pot genera CPC sunt multiple și cu tablou clinic extrem de divers. Majoritatea au istoric de dispnee progresivă, tuse și expectorație variabilă, cianoză de cauză pulmonară, istoric sau antecedente de suferință pulmonară şi examen clinic pulmonar ugestiv. CPC poate însă apărea și în absența unor elemente clinice de boală pulmonară cronică (obținute prin istoric și examen obiectiv), ca de exemplu în pneumopatiile interstițiale fibrozante, granulomatozele pulmonare sau într-o boală vasculară pulmonară cu HTP severă. În astfel de situații, examenul clinic pulmonar poate fi aparent normal, diagnosticul precizându-se prin explorări paraclinice.

B. **Sindromul de HTP** are simptome clinice necaracteristice sau apărând numai la valori presionale foarte mari (vezi capitolul „Hipertensiunea pulmonară"). Dintre acestea asociația: dispneea de efort, sincopa de efort şi uneori durerile precordiale, poate sugera prezența HTP; dispneea însă este o manifestare comună a bolilor pulmonare sau extrapulmonare aflate pe primul plan clinic.

C. **HVD**, urmare a HTP, și insuficiența cardiacă dreaptă reprezintă elementele cele mai caracteristice din punct de vedere clinic, al instalării CPC.

Deși examenul clinic cardiac este îngreunat de modificările obiective pulmonare, de hiperinflația frecvent prezentă, unele elemente clinice – expresie a HTP și a HVD – pot fi sugestive.

Inima poate fi de mărime aparent normală, dar adesea se decelează semne de dilatație a VD: unghi cardiohepatic obtuz, pulsații sistolice în regiune parasternală stângă sau, mai frecvent, pulsația sistolică a VD în regiunea epigastrică. Palparea VD pulsatil în regiunea epigastrică (semnul Harzer) este un semn valoros de HVD, dar inconstant prezent.

Ritmul cardiac este de obicei tahicardic și sinusal (expresia hipoxemiei și a stimulării simpatice), dar în cazul coexistenței insuficienței respiratorii pot apărea tahiaritmii atriale repetitive (frecvent identificate prin monitorizare Holter).

La auscultația inimii se pot găsi elemente evocatoare de HTP și/sau hipertrofie-dilatație a VD. Dintre acestea, în raport cu severitatea tulburărilor hemodinamice, mai importante sunt: zgomotul II întărit în focarul pulmonarei, eventual cu dedublare inspiratorie; clic sistolic pulmonar sau suflu sistolic pulmonar de ejecție; eventual suflu diastolic de insuficiență sigmoidiană pulmonară (suflu Grham-Steel); galop ventricular drept (în focarul tricuspidian sau în epigastru); suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană funcțională.

La bolnavii cu CPC decompensat se găsesc semnele insuficienței cardiace drepte: turgescență jugulară – eventual jugulare pulsatile în cazul insuficienței tricuspidiene; galop ventricular drept; hepatomegalie de stază; edeme cianotice și reci, coexistente cu extremități calde. În formele grave se constată anasarcă.

Insuficiența cardiacă dreaptă apare în fazele relativ tardive ale evoluției HTP și CPC și are de obicei drept factori precipitanți infecțiile respiratorii, tromboembolismul pulmonar sau aritmiile cardiace. Semnele de insuficiență respiratorie coexistă – cel mai adesea – cu cele de decompensare cardiacă și, foarte frecvent, evoluează paralel.

EXPLORĂRI

Investigațiile paraclinice sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului pozitiv, etiologic și funcțional al CPC. Ele pot fi grupate în (tabelul II): I. Explorări convenționale VD, III. Explorări speciale ale structurii și funcției circulației pulmonare.

TABELUL II

Explorări paraclinice în CPC

I. Explorări convenționale
   1. Radiografia toracică standard
   2. Electrocardiograma
   3. Ecocardiografie
   4. Probe ventilatorii
   5. Determinarea gazelor sanguine
II. Explorări speciale ale structurii și funcției VD
   6. Scintigrafia miocardică cu Ta – 201
   7. Ventriculografia izotopică computerizată
III. Explorări speciale ale structurii și funcției circulare pulmonare
   8. Tomografia computerizată
   9. Scintigrafia pulmonară de perfuzie
   10. Cateterismul arterei pulmonare
   11. Angiografia de contrast a VD și AP
   12. Biopsia

I. **Explorările convenționale** reprezintă metode comune, ușor accesibile, aproape toate obligatoriu de a fi efectuate, atunci când există suspiciunea prezenței CPC. În măsura în care ele nu furnizează informații concludente, sau pentru cazuri de CPC cu etiologii mai rare (ca de ex. HTP primitivă sau TEP cronic-recurent) sau pentru situații care presupun sancțiuni terapeutice particulare sau pentru cercetare, se.recurge la explorări speciale de nivel II sau III.

1. *Radiografia toracică standard* poate arăta modificări ale cordului, vaselor pulmonare și parenchimului pulmonar.

Cordul uneori are aspect radiologic aparent normal; mai frecvent volumul VD este mărit, cu bombarea arcului inferior drept sau cu aspect de mărire globală a inimii, atunci când rotația orară face ca arcul inferior stâng și fața anterioară să fie ocupate preponderent de cordul drept.

Vasele pulmonare pot prezenta modificări sugestive de HTP; astfel, arcul mijlociu stâng al inimii, poate fi bombat în porțiunea sa superioară, reflectând dilatația trunchiului AP. În regiunea hilară, arterele pulmonare pot fi mai mari, dilatate, aspect mai evident în caz de hiperinflație pulmonară. Prezența unui diametru al arterei lobare inferioare drepte mai mare de 16 mm, măsurată mai jos cu 2 cm de originea sa, reprezintă un semn corelat cu existența HTP. În HTP printr-o boală ocluzivă vasculară pulmonară, se produce o ștergere a desenului vascular periferic contrastând cu dilatație AP la nivelul hilurilor.

Ansamblul modificărilor radiologice cardiace și vasculare pulmonare sunt mai proeminente în CPC vascular decât în CPC de origine parenchimatoasă.

Examenul radiologic pulmonar aduce elemente directe privind boala pulmonară care a generat HTP și CPC. În BPOC – cea mai frecventă etiologie a CPC – modificările radiologice pot fi relativ mici: hiperinflație pulmonară, opacități reticulare, bule de emfizem, desen interstițial accentuat bazal. Cele mai sugestive imagini sunt cele legate de bolile interstițiale difuze sau bolile granulomatoase, care generează în raport cu stadiul lor evolutiv, imagini pulmonare relativ caracteristice: imagini reticulonodulare sau reticulare difuze, predominent perihilar sau în câmpurile inferioare; opacități lineare, asociate cu opacități nodulare, dispuse bilateral predominent bazal; plămân „în fagure de miere".

Coexistența CPC cu afecțiuni cardiovasculare care modifică VS, poate genera dificultăți de diagnostic radiologic, mai ales dacă nu sunt luate în considerare datele clinice.

2. *Electrocardiograma* reprezintă metoda de explorare cea mai importantă prin specificitatea ei privind semnele de HVD și HAD. Atunci când criteriile electrocardiografice sunt prezente, diagnosticul de CPC poate fi considerat precizat (specificitatea este aproape 100%). Sensibilitatea este însă joasă, numai aprox. 30% din HVD demonstrate morfologic au criterii ECG de HVD și/sau HAD. Rezultă astfel că un traseu ECG normal poate fi prezent în cazuri patente de CPC, mai ales de cauză parenchimatoasă.

Aspectul ECG în CPC este influențat de mai mulți factori cardiaci și extracardiaci: volumul masei miocardice a VD comparativ cu cea a VS (de 3–3,5 ori mai mică); nivelul PAP și RVP; rotația orară a inimii; nivelul gazelor sanguine; eventual ischemia miocardică și tulburările metabolice asociate; coexistența cu unele afecțiuni cardiovasculare și în primul rând cu HTA și cardiopatia ischemică.

Cele mai folosite criterii pentru diagnosticul ECG de CPC sunt cele definite de F.D. Holford (tabelul III), în care se face o diferențiere între modificările apărute în CPC de cauză vasculară pulmonară, de cele întâlnite în CPC secundar BPOC. În ultima situație, nivelurile HTP sunt, de regulă, mai mici, adesea cu largi oscilații, iar semnele supraîncărcării ventriculare drepte atenuate sau parțial mascate de modificările de poziție a inimii.

TABELUL III

Modificările electrocardiografice în CPC
(după F. D. Holford)

Criterii ECG pentru CPC fără BPOC*

1. Deviația ÂQRS la dreapta ⩾ 110°
2. Raport R/S în $V_1 \geqslant 1$
3. Raport R/S în $V_6 \leqslant 1$
4. Rotația orară a axei electrice
5. Aspect de P pulmonar
6. Aspect S_1Q_3 sau $S_1S_2S_3$
7. Voltaj normal QRS

Modificări ECG în CPC cu BPOC**

1. Unde P izoelevtrice în D_I sau deviația la dreapta a axului ÂP
2. Aspect de P pulmonar (creșterea amplitudinii undei P în $D_{II}D_{III}$AVF)
3. Tendința la deviere dreapta a ÂQRS
4. Raport R/S în $V_6 \leqslant 1$
5. Microvoltaj QRS
6. Aspect S_1Q_3 sau $S_1S_2S_3$
7. BRD incomplet, rareori complet
8. Raport R/S în $V_1 \geqslant 1$
9. Rotația orară marcată a axei QRS
10. Unde Q mari sau aspect QS în derivațiile inferioare sau precordiale mijlocii, sugerând IM cicatrizat

* Oricare din primele 3 criterii sunt suficiente pentru a ridica suspiciunea de HVD. Diagnosticul devine mai sigur dacă sunt prezente 2 sau mai multe criterii (din 7). Ultimele 4 criterii se întâlnesc mai frecvent în CPC secundar hipoventilației alveolare primare, bolilor interstițiale pulmonare sau boli vasculare pulmonare.

** Primele 7 criterii sunt sugestive, dar nespecifice; ultimele 3 sunt mai caracteristice pentru CPC în BPOC.

Unele modificări ECG sunt tranzitorii și apar când SaO_2 scade sub 85% și PAP medie depășește 25 mm Hg: devierea la dreapta a ÂQRS cu peste 30° față de poziția inițială; unde T negative în precordialele drepte, sugerând o ischemie pe VD sau o supraîncărcare hemodinamică acută a cordului drept; subdenivelările segmentului ST în D_{II}, D_{III} și AVF; BRD incomplet tranzitoriu. Astfel de modificări dispar dacă SaO_2 crește și nivelul PAP scade.

Tahiaritmii supraventriculare sau aritmii ventriculare complexe se pot identifica – în special prin monitorizare Holter – la pacienții cu CPC li insuficiență respiratorie; ele sunt relativ rezistente la tratament și au explicații multiple: hipoxie, hipokaliemie, cauze iatrogene (simpatomimetice, digitalice).

3. *Ecocardiografia* a devenit, odată cu creșterea accesibilității, metoda de explorare care furnizează neinvaziv numeroase date morfologice și funcționale în CPC.

Observațiile ecocardiografice sunt însă limitate de hiperinflația pulmonară, care împiedică obținerea unei ferestre ecografice de bună calitate, mai ales în eco mod M.

Se utilizează în explorare toate modalitățile tehnice: modul M, bidimensional (2D) și Doppler. Când explorarea ecocardiografică este de bună calitate se pot obține informații privind: a) aprecierea dimensiunilor, a structurii și a funcției sistolice și diastolice a VD; b) confirmarea și evaluarea neinvazivă a HTP; c) evidențierea unor cauze de HTP ținând de patologia cordului stâng (infirmând diagnosticul de CPC).

Modul M indică creșterea diametrului transversal al VD (peste 22–23 mm), a AD și eventual grosimea peretelui VD (>5 mm). În formele severe de HDV se poate vizualiza și mișcarea „paradoxală" a septului interventricular (SIV) către cavitatea VD. În 35–40% din cazuri de CPC prin BPOC se pot vizualiza unele anomalii de motilitate a valvei pulmonare (VP), care reflectă HTP: modificarea pantei e-f, dispariția incizurii **a**, închiderea mezosistolică a VP.

Eco 2 D evaluează mai corect dimensiunile VD și mișcarea paradoxală a SIV, dacă se folosesc incidențe corespunzătoare pentru vederea tetracamerală. Măsurarea excursiei sistolice a valvei tricuspide este utilizată ca indice de contractilitate a VD, fiind bine corelată cu FE a VD, măsurată prin ventriculografia izotopică computerizată.

Eco Doppler permite determinarea PAP sistolice, prin analiza jetului de regurgitare tricuspidiană prin metoda Doppler continuu. Corelarea valorilor PAP sistolice cu cele determinate invaziv este foarte bună (0,93–0,97). Metoda permite evaluarea valorilor HTP în 77% din cazurile cu HTP sistolică < 50 mmHg sau 100% la cei cu HTP severă (PAP sistolică > 50 mmHG).

Eco Doppler pulsat poate evalua fluxul sanguin transvalvular pulmonar. Prin stabilirea raportului dintre intervalul de preejecție (PPE) și timpul de ejecție (TE) se poate aproxima severitatea HTP. Același metodă permite evaluarea timpului de accelerație (dintre debitul fluxului sistolic pulmonar și atingerea velocității maxime), care este scăzut, proporțional cu valorile HTP.

4. *Explorarea ventilatorie* și *dozarea gazelor sanguine* furnizează date directe asupra tipului de disfuncție ventilatorie și de insuficiență respiratorie și date aproximative asupra prezenței HTP și a consecințelor ei. Aceste tipuri de explorări sunt în special utile în BPOC, și parțial în bolile pulmonare restrictive.

Existența la un bolnav cu BPOC a unei disfuncții ventilatorii cu CV sub 50% din valoarea teoretică, este semnul unei HTP, cel puțin în condiții de efort submaximal. Scăderea ventilației maxime sub 50% din valoarea teoretică se corelează foarte bine cu HTP de repaus și cu CPC. Apariția hipercapniei semnifică instalarea unei HTP permanente, susceptibile de a induce CPC, chiar dacă nu există semne ECG de HVD. Există, de asemenea, o corelație între PaO_2, pH arterial și PAP.

II. **Alte explorări.** Limitele metodelor de explorare convențională a HVD și a CPC în etapele lor incipiente au condus la introducerea unor metode de explorare mai sensibile dar mai complexe, care să deceleze modificări de funcție și de structură a VD și circulației pulmonare. Aceste metode de studiu au folosire limitată, în special pentru cazurile de HTP și CPC cu etiologie incertă, dar care au soluții terapeutice specifice.

5. *Scintigrama miocardică cu Ta-201* este folosită pentru studiul HVD deoarece s-a demonstrat că VD nu se vizualizează scintigrafic decât în condiții de hipertrofie. Fixarea Ta-201 de către cord este proporțională cu masa miocardică și cu perfuzia sanguină, astfel că în condiții normale masa miocardului VD fiind suficient de mică, în comparație cu cea a VS, nu apare pe scintigramă. În funcție de gradul captării Ta-201 de către VD, s-a propus o clasificare în 4 stadii a bolnavilor cu CPC: gr. 0 = radioactivitate VD absentă; gr. 1: radioactivitate slabă (abia vizibilă), gr. 2: radioactivitate moderată (bine vizibilă, dar inferioară celei a VS); gr. 3: radioactivitate importantă (comparabilă sau mai mare decât aceea a VS). Conform acestei clasificări, diagnosticul prezumptiv de HVD poate fi pus în prezența gradelor 2 și 3 de captare. Analiza captării scintigrafice a VD poate fi făcută prin interpretare subiectivă sau prin analiza computerizată a zonei de interes a VD a cărei radioactivitate este comparată cu fondul și cu zona VS. Metoda scintigrafică permite decelarea HVD cu sensibilitate de aprox. 73% și o specificitate de 80%.

6. *Ventriculografia izotopică computerizată* aduce informații precise asupra funcției VD. Metoda folosește ca izotop Tc-99 m, și se poate aplica în variantele tehnice „la prima trecere" sau „la echilibru". Informațiile obținute prin ambele metode, vizează în primul rând determinarea FE a VD, parametru hemodinamic direct dependent de postsarcina VD și de contractilitatea sa. Valoarea normală a FEVD este > 45%.

Aprecierea FEVD permite obiectivarea funcției VD la bolnavii cu CPC într-un anumit moment; repetată, ea obiectvează tendința la echilibrare sau agravarea hemodinamică. Metoda permite, de asemenea, evaluarea neinvazivă corectă a efectelor medicației sau oxigenoterapiei asupra performanțelor VD în CPC.

7. Cateterismul arterei pulmonare și angiografia pulmonară de contrast rămân indicații de excepție, atunci când se suspectează prezența unei TEP, complicat cu HTP și CPC. Cateterismul AP furnizează datele cele mai precise hemodinamice: PAP, presiunea în capilarul pulmonar, rezistența vasculară pulmonară, DC etc.

Uneori, la bolnavii în stare critică, este necesară introducerea unui cateter Swan-Ganz, pentru aprecieri hemodinamice și urmărirea efectelor terapiei. Indicațiile de monitorizare cu sondă Swan-Ganz în CPC sunt limitate la bolnavii severi cu eșec terapeutic, în cursul protezării ventilatorii, în afectări concomitente de cord stâng sau în probleme de diagnostic diferențial cu implicații terapeutice (de ex: TEP cu potențială rezolvare chirurgicală). Monitorizarea hemodinamică cu sondă Swan-Ganz comportă riscuri (aritmii majore ventriculare, moarte subită) la pacienții cu HTP severă.

8. *Biopsia pulmonară* prin toracotomie minimă reprezintă o indicație de excepție, numai pentru elucidarea unor etiologii rare ale CPC (HTP primitivă, boli interstițiale rare, ca de ex. histiocitoza X sau hemangiomiomatoza). Metoda comportă riscuri serioase la bolnavii cu HTP severă și CPC. Ea poate fi utilă înainte de transplantul pulmonar.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al CPC este relativ uşor de formulat în prezenţa istoricului de boală pulmonară şi a existenţei simptomelor şi semnelor pulmonare şi cardiace relativ caracteristice, dacă electrocardiograma sau/şi examenul radiologic toracic arată semne de hipertrofie-dilataţie de cord drept şi eventual artere pulmonare largi în hil. Este cazul obişnuit al CPC de origine parenchimatoasă. În CPC de origine vasculară sărăcia semnelor obiective pulmonare şi severitatea semnelor clinice, radiologice şi electrocardiografice de HTP, sugerează mai frecvent o afecţiune cardiacă cu HTP secundară (cardiopatie congenitală cu şunt ignorat, boală ignorată de cord stâng etc.). În această situaţie sunt necesare explorări paraclinice suplimentare (ecocardiografie, scintigrafie pulmonară de perfuzie, angiografie pulmonară etc.) pentru a identifica cauzele sindromului de HTP severă şi a HVD, şi eventual a indica unele mijloace terapeutice speciale.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII. PROGNOSTIC

Evoluţia CPC este direct dependentă de boala de bază care a determinat HTP, de gradul HTP, de elementele de reversibilitate ale afecţiunilor pulmonare şi ale HTP, de insuficienţa respiratorie coexistentă.

În cazul BPOC, evoluţia depinde de tipul de BPOC (A sau B), de severitatea obstrucţiei respiratorii, de ritmul şi gravitatea acutizărilor virobacteriene şi, în final, de gradul hipoxiei alveolare pe care o realizează. În timpul infecţiilor respiratorii se realizează o hipoxie severă sub 50 mm PaO_2, hipercapnie semnificativă de 60–70 mmHg $PaCO_2$, acidoză respiratorie, toţi factori de agravare a HTP hipoxice şi de decompensare a cordului drept. Dacă însă bolnavii cu BPOC au şi o alterare a excitabilităţii centrilor de control a respiraţiei sau dacă există independent o hipoventilaţie alveolară de origine cebtrală (ex. sindrom de apnee în somn), HTP se agravează brusc, mai ales nocturn, conducând la insuficienţă cardiacă dreaptă progresivă sau/şi la aritmii periculoase. Cu toată aparenţa de gravitate, decompensarea cardiacă dreaptă în CPC se ameliorează adesea spectacular, dacă se reduc infecţia bronhobronhiolară, obstrucţia bronşică şi insuficienţa respiratorie.

În alte afecţiuni pulmonare, cu ritm de progresie a bolii mai lent sau cu factori de reversibilitate limitaţi, ca de exemplu în emfizemul pulmonar difuz sever, fibroze pulmonare primitive sau în pneumoconioze, evoluţia spre CPC se face mai lent; în schimb insuficienţa cardiacă dreaptă odată instalată este greu tratabilă, întrucât nu mai sunt prezenţi factori de reversibilitate a HTP.

După prima decompensare a cordului drept, mortalitatea în CPC secundar BPOC este de aprox. 40% în următorii 5 ani, dar oxigenoterapia cronică are efect pozitiv asupra HTP şi reduce mortalitatea în mod semnificativ. Perioadele de decompensare reprezintă perioade de complicaţii severe: aritmii, TEP, bronhopneumonii, hemoragii digestive superioare, insuficienţă renală funcţională.

Cauzele de deces sunt în primul rând pulmonare (insuficienţă respiratorie gravă, pneumonie severă, pneumotorax etc.) şi în mai mică măsură cardiace. Insuficienţa cardiacă dreaptă refractară este relativ rar cauză unică de deces.

TRATAMENT

Tratamentul CPC trebuie diferențiat în funcție de tipul etiopatogenic și de principalul mecanism generator al HTP.

Obiectivele tratamentului sunt: 1) reducerea postsarcinii VD prin scăderea valorilor HTP; 2) tratamentul insuficienței cardiace drepte acolo unde ea s-a instalat.

Mijloacele terapeutice prin care se pot realiza aceste obiective includ: 1. tratarea bolii de bază, pulmonare sau extrapulmonare, generatoare a HTP; 2. oxigenoterapia; 3. utilizarea medicației vasodilatatoare pulmonare pentru reducerea HTP; 4. diuretice, în cazuri cu retenție hidrosalină; 5. digitala în unele forme de CPC decompensat; 6. Sângerări repetate, la bolnavii cu policitemie; 7. evaluarea oportunității unei intervenții chirurgicale corective a bolii de fond.

1. **Tratarea bolii de bază** are în vedere mai ales acele entități etiologice care au un coeficient de reversibilitate. Deoarece 70% dintre bolnavii de CPC recunosc drept etiologie BPOC, tratarea corectă a acesteia reprezintă un mod de a realiza profilaxia CPC, iar la cei cu CPC deja instalat de a împiedica agravarea sa. În tratamentul BPOC se urmărește:

a. combaterea episoadelor de acutizare virobacteriană, realizată cu antibiotice;

b. combaterea disfuncției ventilatorii obstructive prin bronhodilatatoare betamimetice, anticolinergice și teofilină;

c. combaterea sindromului obstructiv bronșic de natură inflamatorie prin corticoterapie;

d. fluidificarea secrețiilor.

Antibioticele de elecție sunt tetraciclina, ampicilian sau amoxicilina și cotrimoxazolul. Durata curelor este de 7–10 zile; nu sunt justificate de obicei cure de mai lungă durată.

Bronhodilatatoarele au efect mai cu seamă în cazurile în care se poate demonstra o obstrucție reversibilă prin bronhospasm (BPOC de tip B, de tip „astmatic"). Betamimeticele (salbutamol, fenoterol, terbutalina, orciprenalina) se administrează în posologie uzuală (4–6 puffuri pe zi) putându-se recomanda priza lor la intervale de timp regulate în cursul zilei. Utile se pot dovedi și betamimeticele cu durată de acțiune lungă (salmeterol, formeterol), în administrare de 2 ori pe zi. Anticolinergicele moderne (de tip ypratropium sau oxitropium) reprezintă o indicație de elecție pentru acești pacienți, dată fiind sensibila lor capacitate de a reduce secreția bronșică. Teofilina, recomandată în dozele uzuale (10 mg/kgc/zi), administrată în două sau trei prize pe zi are multiple efecte favorabile: bronhodilatație, stimularea centrului respirator, întârzierea fenomenului de oboseală musculară și creșterea eficienței mușchilor striați respiratori cu 15–20%, vasodilatație pulmonară. Tratamentul trebuie prescris pe lungă durată.

Corticosteroizii în administrare per os reprezintă o terapie deseori de ultimă resursă pentru bolnavii cu insuficiență respiratorie gravă (hipoxemică și hipercapnică) și CPC. După o cură de prednison 0,5 mg/kgc/zi timp de 8–10 zile se poate evalua rezultatul tratamentului pe criterii clinice, pe ameliorarea

gazelor sanguine și creșterea VEMS. Dacă VEMS crește cu cel puțin 15%, și poate indica corticoterapie (10–15 mg prednison pe zi), eventual în zile alternative. Corectura sindromului inflamator bronșic ameliorează ventilația alveolară și reducevasoconstricția hipoxică pulmonară. Fluidifiantele reprezintă o categorie controversată de medicație. O fluidifiere bună se obține în primul rând prin hidratarea corectă a pacientului.

Celelalte etiologii ale CPC parenchimatos prezintă coeficienți de reversibilitate net mai mici sub orice terapie (fibroze difuze, colagenoze, pneumoconioze etc.). În tromboembolismul cronic se administrează anticoagulante.

2. **Oxigenoterapia** poate fi indicată fie în administrare de scurtă durată, în timpul agravărilor CPC, fie sub formă de terapie cronică la domiciliu.

În toate situațiile, administrarea de O_2 pe sondă nazală ameliorează hipoxia alveolară, diminuând vascoconstricția hipoxică pulmonară, generatoare a HTP. În condițiile de acutizare, un debit de 2–3 l/min de O_2 contribuie substanțial la ameliorarea clinică a bolnavului. Concomitent crește oferta tisulară de O2 cu scăderea consecințelor hipoxemiei severe asupra organelor și țesuturilor.

Oxigenoterapia cronică (OTC) la domiciliu se poate efectua fie prin concentratoare, fie prin mici rezervoare portabile de oxigen lichid.

Este dovedit că numai utilizarea continuă (14–16 ore pe zi) are efecte semnificative favorabile, în timp ce administrarea intermitentă nu conferă avantaje demonstrabile. Oxigenoterapia prelungită, cu debit mic, pe durată de luni sau 1–2 ani, previne agravarea HTP hipoxice și reduce supraîncărcarea VD (ameliorând funcția VD), reduce hipoxemia și efectele sale pulmonare și sistemice, reduce semnificativ mortalitatea în BPOC și CPC. Eficiența terapiei cu O_2 pe termen lung în CPC a fost dovedită prin folosirea ventriculografiei nucleare computerizate și determinării repetate a FEVD. Evoluția hemodinamică a bolnavilor sub OTC este mai stabilă, observându-se și o diminuare a cazurilor de moarte subită, mai ales nocturnă. Calitatea vieții și ameliorarea statusului neuropsihice a bolnavilor sunt influențate favorabil de OTC.

3. **Vasodilatatoarele.** Reprezintă o medicație care a suscitat mari speranțe în urmă cu 12–14 ani, dar care nu s-a confirmat. Chiar dacă în experiment acut hemodinamic aceste substanțe reduc postsarcina VD, efectul are tendință de a se atenua în timp. În plus nici unul din vasodilatatoarele utilizate nu este specific pentru circulația pulmonară, ele producând și vasodilatație sistemică. Vasodilatația produsă determină scăderea presiunii de perfuzie a aparatului juxtaglomerular cu răspuns reninemic, precum și reacție catecolaminică; prin tahicardia produsă crește debitul sanguin transpulmonar fără să scadă RVP. Alt efect negativ este creșterea volumului de sânge de șunt prin plămân cu agravarea hipoxemiei.

Au fost încercate multe substanțe, dar cele care au dat cele mai interesante rezultate sunt nifedipina și inhibitorii enzimei de conversie. Vasodilatatoarele nu reprezintă o medicație de rutină recomandabilă bolnavilor de CPC. Există o minoritate de cazuri cu HTP severă, în special HTP primitivă, la care sunt citate rezultate clinice temporar favorabile. Efectele cele mai promițătoare sunt obținute prin perfuzia continuă de prostaciclină (PGI2), dar factorul limitativ al acestei terapii îl constituie costul excesiv de mare al produsului. Tratamentul

cronic cu PGI2 este indicat bolnavilor cu HTP primitivă sau alte etiologii severe de CPC, aflați pe lista de așteptare în vederea transplantului pulmonar.

4. **Diureticele.** Sunt recomandate în tratarea retenției hidrosaline din cadrul CPC decompensat. Ele reduc expansiunea volemică și edemul periferic, ameliorează performanța ventriculară, reduc apa extravasculară pulmonară și eventual îmbunătățesc schimburile gazoase pulmonare. Se utilizează diuretice de ansă (furosemid sau acid etacrinic) și antialdosteronice (spironolactonă), sau alte diuretice care economisesc potasiu (de tipul amiloridului). La bolnavii cu CPC se impun precauții în mânuirea diureticelor: un tratament prea drastic riscă să provoace hemoconcentrație – care la bolnavii deja poliglobulici poate favoriza accidente trombotice; alcaloza hipocloremică poate induce depresie semnificativă a centrului respirator și agravarea insuficienței respiratorii. În plus hipopotasemia poate favoriza suplimentar tulburările de ritm, în special la bolnavii digitalizați, cu atât mai mult cu cât bolnavii prezintă, de obicei, hipoxemie și acidoză respiratorie decompensată severe.

5. **Digitala** reprezintă o medicație controversată în tratamentul CPC. Elementele de ontroversă privind utilitatea sa se referă la: efectul inotrop relativ mic pe VD, din cauza particularităților sale morfologice; insuficiența cardiacă dreaptă din CPC nu este, de obicei, însoțită de o scădere importantă a DC; majoritatea bolnavilor cu CPC rămân în ritm sinusal și eficacitatea digitalei în insuficiența cardiacă cu ritm sinusală este modestă; toxicitatea digitalei este frecventă în CPC, datorită hipoxiei miocardice și eventual depleției de potasiu. În plus digitala nu influențează pozitiv HTP, principalul mecanism al disfuncției cordului drept; aceasta scade numai după administrarea de O_2.

Cu toate controversele, digitalizarea este recomandabilă în: CPC cu tahiaritmii supraventriculare (neinduse de digitală); CPC asociat cu disfuncție sistolică a VS (ischemică sau hipertensivă); CPC cu insuficiență cardiacă dreaptă la care se presupune un DC scăzut (semne importante de HVD, hipotensiune, retenție azotată prin mecanism prerenal). Pentru alte situații de CPC decompensat, digitala poate fi eventual utilizată, concomitent cu corectarea insuficienței respiratorii, dacă tratamentul convențional s-a dovedit puțin eficient. Dozele de digitală folosite trebuie să fie relativ mici (0,25 mg digoxină de 5–6 ori pe săptămână), urmărindu-se eventualele semne de supradozaj.

În BPOC tip A, cu cord mic și tahicardie, administrarea digitalei este o eroare, tahicardia nefiind un semn de insuficiență cardiacă, ci de hipoxemie.

Un efect inotrop pozitiv favorabil în CPC, se poate obține prin administrarea de betamimetice, care au în plus efecte benefice asupra bronhospasmului.

6. **Sângerarea.** Este indicată la bolnavii cu poliglobulie secundară marcată, consecință a hipoxemiei cronice. Corecția policitemiei induce scăderea vâscozității sanguine, factor ce ameliorează condiția hemodinamică a CPC decompensat. Valorile de hematocrit până la nivelul de 55% sunt considerate a reprezenta un fenomen adaptativ favorabil al hipoxemiei cronice de aceea sângerarea se recomandă doar la valori ale hematocritului depășind 55%. După prealabila administrare a unei fiole de heparină intravenos se puncționează o venă de la plica cotului extrăgându-se 350–400 ml sânge. Sângerările se pot repeta în ambulator, la un interval de 4–6 săptămâni.

7. **Intervențiile chirurgicale** pot fi corective a bolii de fond și în cazul bolilor severe, ireversibile, se poate tenta transplantul pulmonar.

Intervențiile corective se execută în cazul malformațiilor toracale (mai ales de coloană vertebrală), sau în sindromul de apnee în somn de cauză periferică, în care corectarea structurii osoase a feței poate duce la o ameliorare marcată a bolii cauzatoare de HTP și CPC.

Transplantul pulmonar este rezervat numai bolilor grave, avansate și ireversibile (HTP primitivă, fibroze pulmonare idiopatice, histiocitoză X, hemangioleiomiomatoză, bronșiectazii bilaterale severe etc.).

Indicația de transplant pulmonar sau chiar cardiopulmonar se face după o evaluare complexă cardiacă, hemodinamică, respiratorie și metabolică. Mortalitatea operatorie este în jur de 30%, iar supraviețuirea la 5 ani este de 40%, pentru boli cu prognostic vital grav în următoarele luni.

CAPITOLUL XXV

TUMORILE INIMII

Prof. dr. L. GHERASIM
Conf. dr. MARIA DOROBANȚU

Termenul de tumori cardiace definește tumorile benigne și maligne, primitive sau secundare, care se pot dezvolta la nivelul oricărei structuri a cordului: miocard, endocard sau pericard.

Incidența tumorilor cardiace este mică. Pentru tumorile primitive, incidența variază, în diferite studii, între 0,0017 și 0,28%, iar a celor metastatice între 1,5 și 20,6%, frecvența tumorilor secundare fiind evident mai mare. Aprecierea incidenței tumorilor cordului se face pe baza statisticilor necropsice, deoarece tumorile se diagnostichează de cele mai multe ori post mortem, și mult mai rar intraoperator. Progresele tehnice obținute în ultima decadă în domeniul diagnosticului neinvaziv al tumorilor cardiace, care vizează în special ecocardiografia transesofagiană și rezonanța magnetică nucleară, au crescut considerabil proporția diagnosticului pozitiv *intra vitam* și preoperator.

Clasificarea tumorilor cardiace acceptată de majoritatea autorilor se bazează tot pe criterii anatomo-patologice (tabelul I).

Tumorile benigne, cele mai numeroase, au o structură histologică extrem de diversă; cele maligne primitive și secundare sunt întâlnite mult mai rar, și sunt în majoritate sarcoame, mezotelioame sau metastaze cu punct de plecare variat. Tumorile benigne sunt de obicei unice și sunt localizate în special în cavitățile drepte sau pe peretele liber al AS, cu extensie spre venele pulmonare; tumorile maligne au mai frecvent localizare multiplă, intramurală și intracavitară, și se însoțesc adesea de pericardită hemoragică și invazie mediastinală.

TABELUL I

Clasificarea tumorilor cardiace

I. **Tumori primitive**

A) Benigne:
1. Mixom
2. Lipom
3. Tumori papilare ale valvelor
4. Rabdomiom
5. Fibrom
6. Hemangiom
7. Teratom
8. Mezoteliom al nodului atrioventricular
9. Neurofibrom
10. Limfangiom
11. Tumora celulelor granulare

B) Maligne:
1. Sarcom (angiosarcom, rabdomiosarcom, fibrosarcom, leiomiosarcom, liposarcom, sarcom neurogenic)
2. Teratom malign
3. Mezoteliom

II. **Tumori secundare cu punct de plecare:**
1. Carcinom bronşic
2. Carcinom mamar
3. Melanom malign
4. Carcinom de colon
5. Carcinom esofagian
6. Hipernefrom
7. Carcinom ovarian
8. Carcinom de prostată
9. Carcinom gastric
10. Limfom malign
11. Leucemie acută

I. TUMORILE CARDIACE PRIMITIVE BENIGNE

Din totalul tumorilor primitive aproximativ 75% sunt tumori benigne, iar dintre acestea majoritatea sunt mixoame.

1. MIXOAMELE

Mixoamele sunt cele mai frecvente tumori benigne primitive cardiace (30–50%). Au o incidenţă maximă la femei (aprox. 70%) şi pot fi întâlnite la orice vârstă, predominent la adulţii peste vârsta de 50 ani. 90% dintre mixoame sunt tumori solitare având ca localizare preferenţială (86%) AS şi anume septul interatrial în dreptul fosei ovalis. Alte localizări posibile sunt, în ordinea frecvenţei: atriul drept (AD), ventriculul drept (VD) sau stâng (VS), valva mitrală sau aortică. Rareori mixoamele sunt multiple; în această situaţie ele pot fi localizate în aceeaşi cavitate cardiacă sau în mai multe cavităţi.

O mică parte din mixoame (sub 5%) pot fi familiale, cu transmitere autosomal dominantă, asociind de cele mai multe ori și anomalii endocrine (adenoame corticosuprarenaliene sau hipofizare), nevi pigmentari, fibroadenoame cutanate etc.

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic, mixoamele sunt tumori pediculate, piriforme sau în limbă de clopot, netede, regulate sau polilobate, au aspect translucid și culoare gri-gălbui. Pediculul de implantare este scurt sau lung, atașat de cele mai multe ori pe marginea anterioară a septului interatrial în dreptul fosei ovalis. Volumul mixomului este variabil și uneori tumora poate ocupa, aproape în totalitate, cavitatea atrială. Caracteristică pentru mixoame este mobilitatea – cu posibilă prolabare în ventricul și friabilitatea – cu risc mare de embolizare. Mixoamele pot prezenta la suprafață zone de hemoragii sau tromboze, ceea ce face dificil diagnosticul diferențial cu un tromb organizat, dar calcificările sunt excepționale (spre deosebire de trombusul vechi, organizat).

Microscopic mixomul este alcătuit dintr-o substanță mucopolizaharidică acidofilă ce formează o stromă în interiorul căreia se găsesc celule mezenchimatoase, fibre de colagen și fibre elastice. Fibrele de colagen sunt dispuse în special la periferia tumorii și în pedicul la nivelul căruia se continuă cu fibrele subendocardice ale septului interatrial. Uneori tumora poate fi bogat vascularizată conținând vase de neoformație sau lacuri vasculare, elemente care o diferențiază de un trombus.

În microscopie electronică se constată că mixomul este acoperit de endoteliu, ceea ce nu se întâlnește la un trombus atrial.

TABLOU CLINIC

Mixoamele pot genera o mare varietate de simptome și semne clinice, cardiace sau generale (tabelul II) care pot mima afecțiuni cardiace sau sistemice. De aceea diagnosticul clinic de mixom este foarte dificil, iar cea mai mică suspiciune necesită investigații atente.

a) **Manifestările sistemice** sunt relativ frecvente în mixoame. Pot fi astfel prezente manifestări generale (febră, fatigabilitate, artralgii, anorexie, scădere în greutate, fenomene Raynaud), modificări hematologice (anemie, trombocitoză sau trombopenie, leucocitoză) sau imunologice (hipergamaglobulinemie, creșterea titrului de anticorpi antimiocardici sau alți anticorpi) și VSH crescut. Astfel de manifestări care sugerează diagnosticul de colagenoză par a fi generate de creșterea marcată a titrului seric de inteleukină 6, observată uneori și în mixom, și care este implicată în patogenia unor boli autoimune.

b) **Manifestările embolice.** Emboliile constituie o manifestare frecventă (1/3 din cazuri) a mixomului, uneori revelatoare de boală. Emboliile apar datorită friabilității tumorii și localizării intracavitare. Sediul emboliilor depinde de localizarea tumorii și de prezența unor eventuale șunturi intracardiace care favorizează emboliile paradoxale.

Când mixomul este localizat în cavitățile stângi, embolizările se produc în circulația sistemică, în special în vasele cerebrale, dar și în circulația mezente-

TABELUL II

Manifestările clinice frecvente ale mixoamelor cardiace
(după Fischer J.)

Simptome	**Incidență**
Dispnee de efort	75%
Dispnee paroxistică	25%
Febră	50%
Scădere ponderală	25%
Amețeli / sincopă	20%
Moarte subită	15%
Hemoptizie	15%
Semne	
Uruitură diastolică mitrală	75%
Suflu sistolic mitral	50%
Hipertensiune pulmonară	70%
Insuficiență cardiacă dreaptă	70%
Embolii pulmonare	25%
Anemie	33%
VSH crescută	33%
Zgomot III de umplere *(„tumor plop")*	33%
Fibrilație atrială	15%
Hipergamaglobulinemie	10%
Fenomen Raynaud	5%

rică, periferică sau arterele coronare. Când fragmentele tumorale sunt foarte mici, mixomul poate determina microembolii sistemice multiple care pot mima tabloul de vasculită sistemică sau endocardită infecțioasă.

Dacă mixomul este localizat în cavitățile drepte atunci emboliile se produc în circulația pulmonară și evoluția se face spre hipertensiune pulmonară secundară și cord pulmonar.

c) **Manifestările cardiace** sunt dependente de localizarea și mărimea tumorii.

Mixomul de atriu stâng, mobil și pediculat care prolobează în grade variabile în VS, mimează cel mai frecvent o valvulopatie mitrală, în special stenoza mitrală.

Bolnavii pot prezenta dispnee paroxistică, de efort sau de decubit, fatigabilitate, edem pulmonar acut, tuse seacă, hemoptizii. Debutul acut al simptomatologiei și variabilitatea sa în funcție de o anumită poziție a corpului sunt elemente care sugerează diagnosticul de mixom. Pentru fiecare bolnav există o poziție care favorizează inclavarea în grade variabile a tumorii fie în orificiul atrioventricular cu reducerea uneori marcată și brutală a debitului cardiac, fie în venele pulmonare cu stază în amonte.

Sincopa posturală și angorul sincopal declanșat de schimbarea de poziție, sunt de asemenea revelatoare de diagnostic. Uneori mixomul atrial este cauză de moarte subită.

Examenul inimii relevă, cel mai frecvent, semne de auscultație sugerând stenoza mitrală sau boala mitrală, variabile de la un examen la altul sau/și în

funcție de poziția corpului. Există însă și alte numeroase elemente de asemănare sau diferențiere între o valvulopatie mitrală și mixomul atrial. Clacmentul de deschidere al mitralei este absent, dar zgomotul I este aproape întotdeauna întărit la apex datorită hiperpresiunii create în AS. Prezența unui zgomot I întărit, în absența unui interval PR scurt sau a uruiturii diastolice constante, constituie un semn de mare suspiciune de mixom. În 10% din cazuri se ascultă numai un suflu holosistolic apexian cu iradiere în axilă, de insuficiență mitrală pură, explicat prin retragerea incompletă în VS în timpul sistolei a tumorii prolabate și închiderea incompletă a valvei mitrale. Alteori auscultația se reduce la un zgomot protodiastolic ce apare la 0,08–0,11 s după zgomotul 2, numit zgomot de umplere sau *„tumor plop"* determinat de oprirea brutală a mișcării tumorii, de creșterea tensiunii în pediculul tumorii sau de lovitura dată peretelui ventricular de către tumoră în mișcarea sa.

Auscultația inimii poate fi normală în două situații: când tumora este foarte mică și nu prolabează sau când este voluminoasă; în acest ultim caz tulburările hemodinamice sunt pe primul plan (sindrom de debit mic).

În mod obișnuit ritmul cardiac este sinusal. Ritmul sinusal asociat cu auscultație intermitentă de stenoză mitrală și embolii sistemice ridică o mare suspiciune de mixom atrial. Uneori pot exista tulburări de conducere atrioventriculară sau intraventriculară, mai frecvente decât în valvulopatiile mitrale.

Mixomul de atriu drept este de 4 ori mai rar decât cel de AS și are unele particularități de manifestare. Astfel, crizele de dispnee paroxistică apar frecvent când bolnavii se apleacă în față. Hemoptiziile, durerile anginoase, sincopa și colapsul vascular sunt relativ frecvente, fiind determinate în principal de embolii pulmonare.

La auscultație se constată un rulment diastolic tricuspidian în aproximativ 50% din cazuri, iar la 1/2 din bolnavi numai un suflu de insuficiență tricuspidiană. Prezența izolată a acestor sufluri fără valvulopatie mitrală asociată și care se modifică cu poziția bolnavului sugerează diagnosticul de mixom de AD.

Alteori diagnosticul este relevat de un tromboembolism pulmonar repetitiv, de semnele clinice și paraclinice de hipertensiune pulmonară sau de insuficiență cardiacă dreaptă. De cele mai multe ori însă mixomul de AD nu este diagnosticat *intra vitam*.

Mixomul de ventricul stâng poate simula stenoza aortică, stenoza subaortică sau cardiomiopatie hipertrofică, dar cu elementele de auscultație caracteristice acestor afecțiuni, inconstante. Alteori boala este relevată de embolii sistemice sau de un infarct miocardic embolic. Sincopa, moartea subită ca și insuficiența ventriculară stângă constituie de asemenea manifestări ale mixomului de VS.

Varietatea de simptome și semne cardiace sau generale sub care se pot prezenta mixoamele cardiace, cu diverse localizări, pretează la confuzie cu multe afecțiuni cardiace și sistemice (tabelul III). De aceea diagnosticul clinic de mixom cardiac este unul dintre cele mai grele din patologia cardiacă, necesitând investigații paraclinice speciale.

TABELUL III

Diagnosticul clinic diferențial al mixoamelor cardiace
(după E. Braunwald)

Mixom de atriu stâng
Valvulopatie mitrală reumatismală (stenoză sau insuficiență)
Hipertensiune pulmonară (primară sau secundară)
Boli pulmonare intrinseci
Accidente vasculare cerebrale, atac ischemic tranzitoriu
Endocardită
Reumatism articular acut
Miocardită
Vasculite (poliarterită nodoasă, lupus eritematos sistemic)
Mixom de atriu drept
Valvulopatie tricuspidiană reumatismală (stenoză, insuficiență)
Boală Ebstein
Defect septal interatrial
Hipertensiune pulmonară
Embolie pulmonară
Pericardită constrictivă
Carcinoid cardiac
Cardiomiopatie
Mixom de ventricul drept
Stenoză pulmonară
Stenoză infundibulară
Tromboembolism pulmonar
Hipertensiune pulmonară
Mixom de ventricul stâng
Stenoză aortică
Stenoză subaortică
Boală cerebrovasculară
Tromb mural

METODE DE EXPLORARE

Din 1959 când a fost diagnosticată prin ecografie mod M prima tumoră cardiacă, s-au făcut progrese imense în metodologia diagnosticului neinvaziv al mixoamelor cardiace. Actualmente ecocardiografia mod M și bidimensională constituie metodele screening în identificarea mixomului în caz de cea mai mică suspiciune clinică. Ecocardiografia transesofagiană, rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia computerizată (TC) sunt metode de mare sensibilitate și specificitate aducând informații complexe privind localizarea, structura, mișcarea și consecințele hemodinamice ale mixoamelor cardiace, făcând nenecesară de cele mai multe ori angiografia, metodă care comportă un anume risc pentru acești bolnavi.

a) **Ecocardiografia.** Ecocardiografia transtoracică, în special cea bidimensională și ecografia transesofagină sunt metode neinvazive de mare acuratețe în diagnosticul neinvaziv al mixoamelor cardiace.

Ecocardiografia mod M are valoare diagnostică limitată, aducând informații utile în mixoamele atriale numai dacă ele prolabează în ventricul în timpul diastolei. Astfel, în mixomul de AS apare o masă de ecouri stratificate între foițele mitrale în timpul diastolei, cu mic spațiu clar protodiastolic corespun-

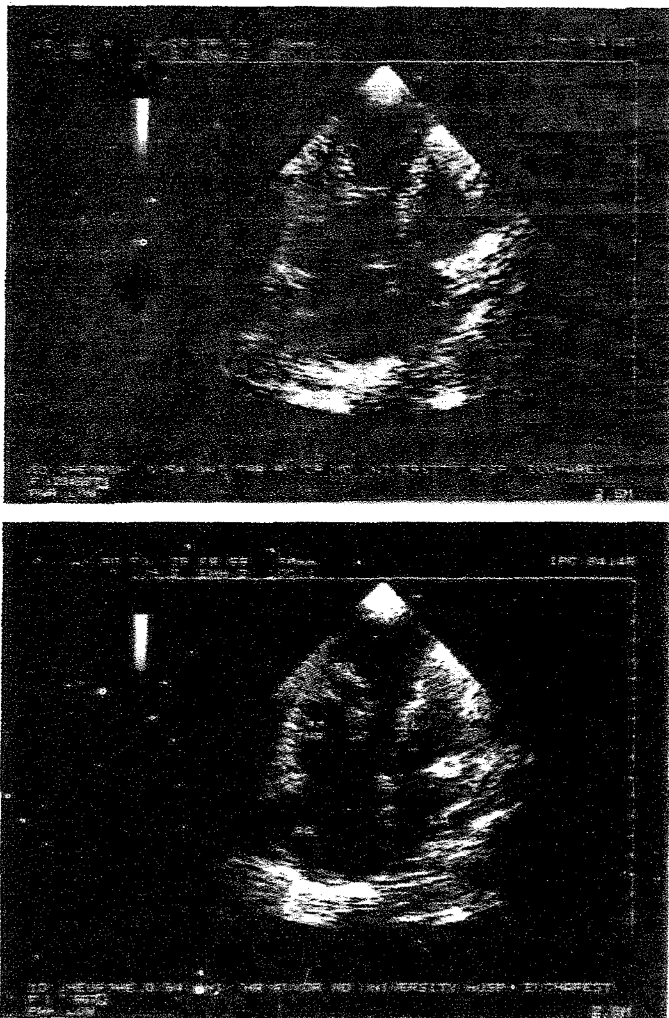


Fig. 1. – Tumoră ventricul drept (mixom). Ecografie transtoracică, incidență apicală 4 camere. Se observă dilatația marcată a cavităților drepte cu mișcare paradoxală a septului interventricular. Masă ecodensă de dimensiuni mari, mobilă (marcată cu săgeți), cu bază de implantare pe peretele lateral (A) al VD și spre bandeleta moderatoare (B), sugerând mixom (confirmat anatomopatologic).

zător momentului până când tumora prolabează. Asociat, apar ecouri anormale în timpul sistolei. În mixomul de AD ecografia mod M pune în evidență ecouri anormale în camera de umplere a VD.

Rolul ecografiei mod M este minim în diagnosticul mixoamelor ventriculare.

Ecografia bidimensională are o sensibilitate mult mai mare identificând inclusiv mixoamele atriale mici care nu prolabează, precum şi mixoamele ventriculare. Mixomul apare ca o formaţiune ecodensă, omogenă, rotundă sau ovalară, pediculată, foarte mobilă şi care frecvent prolobează în cavităţile adiacente (fig. 1). Ecocardiografia bidimensională aduce informaţii foarte utile şi uneori suficiente pentru chirurg privind mărimea, forma, localizarea, modul de implantare, mobilitatea tumorii, precum şi repercusiunile acestora asupra cavităţilor şi funcţiei cardiace. Metoda contribuie şi la diferenţierea mixomului de trombusul mobil, diagnostic diferenţial extrem de greu care uneori poate fi elucidat numai prin examenul histologic (fig. 2). Dacă tumora este localizată pe peretele posterior al atriului şi are structură stratificată, probabilitatea cea mai mare este de trombus.

Ecografia transesofagiană creşte acurateţea diagnosticului în mixoamele cavităţilor drepte, în special ale atriului drept (fig. 3). Valoarea sa este incontestabilă când fereastra ecografică transtoracică este de proastă calitate, când tumorile sunt mici sau cu multiple localizări. Metoda are mare valoare şi în diferenţierea mixomului de un trombus. De exemplu coexistenţa unei formaţiuni mobile în AS cu un trombus în urechiuşa stângă pledează pentru diagnosticul de trombus şi nu de mixom.



Fig. 2. – Trombus atriu drept. Ecografie transtoracică incidenţă parasternală ax scurt. În interiorul atriului drept care este mult dilatat se observă o imagine ecodensă (marcată cu săgeţi) foarte mobilă în timpul examinării şi sugestivă de trombus la un bolnav cu episoade repetitive de tromboembolism pulmonar.

b) **Tomografia computerizată** (TC). Dacă diferențierea dintre mixom și trombus este imposibil de făcut prin ecocardiografie se apelează la TC, deoarece prin calitatea sa de a diferenția tipul de țesut TC facilitează acest diagnostic. Metoda oferă însă avantaje certe în evaluarea tumorilor intramiocardice și extensiei acestora în structurile adiacente.

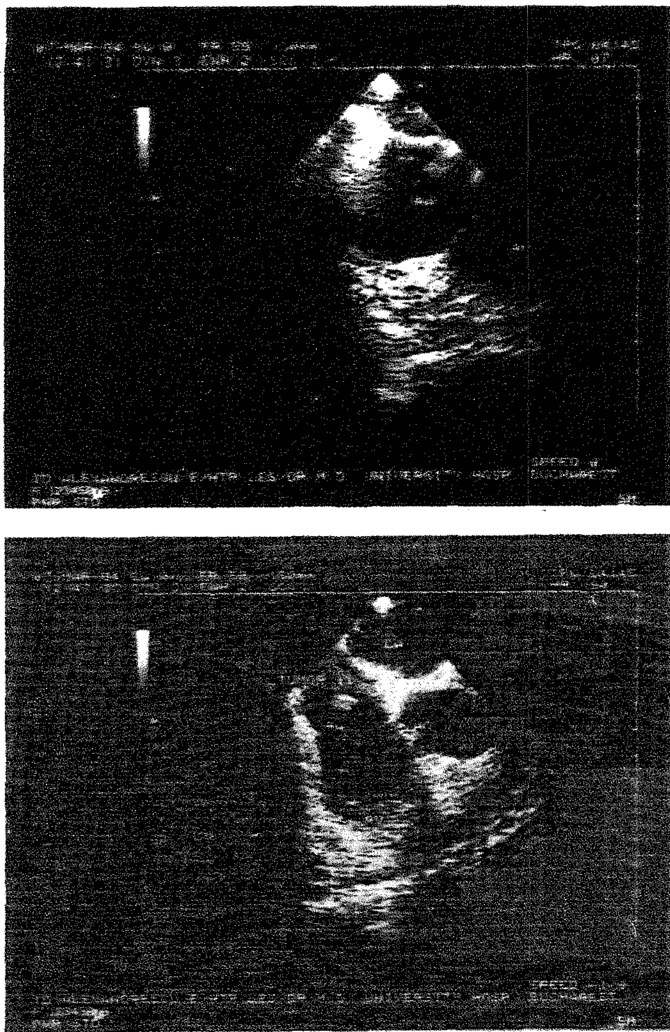


Fig. 3. – Tumoră (mixom) atriu drept. Ecografie transesofagiană plan transvers (A) și plan longitudinal (B). Masă ecodensă (marcată cu săgeți) foarte mobilă, situată în atriul drept (B), având baza de implantare în treimea proximală a septului interatrial (A) sugerând mixom atrial (verificat intraoperator).

c) **Rezonanța magnetică nucleară (RMN).** RMN este singura metodă de explorare neinvazivă a mixoamelor cardiace care este superioară ecocardiografiei, evaluând mai corect forma, suprafața, prolapsul tumorii și obstrucția valvulară secundară. Metoda este foarte valoroasă și în evaluarea celorlalte tumori cardiace, dar este foarte costisitoare.

d) **Alte metode neinvazive.** 1. *Examenul radiologic* poate fi normal în 2/3 din cazuri. În mixomul de AS cordul poate avea uneori configurație mitrală. În localizarea atrială dreaptă, AD poate fi dilatat în 1/3 din cazuri.

2. *Electrocardiograma* este nespecifică, fiind normală de cele mai multe ori. În mixomul de AS poate fi observată hipertrofie atrială stângă sau hipertrofia ventriculară dreaptă. Uneori există tulburări de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară, în special în mixoamele atriale sau de VS.

3. *Ventriculografia radionuclidică* are valoare limitată în raport cu ecocardiografia în evaluarea mixoamelor cardiace; se recurge la această explorare numai în situații de excepție, când nu sunt disponibile alte metode de diagnostic.

e) **Cateterismul cardiac și angiografia.** Cateterismul cardiac și angiografia selectivă sunt metode folosite de excepție în explorarea preoperatorie a mixoamelor și numai dacă datele obținute prin metodele neinvazive sunt incomplete sau nerevelatoare. Angiografia poate crește riscul emboligen al mixoamelor, în special dacă se cateterizează AS pe cale transseptală.

În mixomul de AS, cateterismul cardiac confirmă existența unui obstacol mitral în 2/3 din cazuri, prin creșterea presiunilor în artera pulmonară și capilarul pulmonar. Există însă două particularități hemodinamice care susțin diagnosticul de mixom: variabilitatea presiunii capilare pulmonare în cursul examenului în funcție de mișcările respiratorii și existența unei unde V ample pe curbe de presiune capilară sugestivă de insuficiență mitrală, chiar în absența unui suflu sistolic apexian.

În mixomul de AD, cateterismul confirmă gradientul de presiune diastolic atrioventricular; când acesta coexistă cu un gradient ventriculopulmonar sistolic, se poate presupune existența unui mixom de VD prolabat în conul de ejecție.

Angiografia selectivă cu injectarea substanței de contrast, de preferință în trunchiul arterei pulmonare, identifică cu ușurință tumora manifestată ca defect de umplere și permite analiza corectă a tuturor caracteristicilor sale (formă, dimensiune, mobilitate etc.).

Tratament. De la prima exereză chirurgicală a unui mixom sub hipotermie efectuată de Crafoord în 1954, extirparea chirurgicală a tumorii sub circulație extracorporeală este tratamentul de elecție pentru mixoame.

În general intervenția este relativ ușoară, existând totuși două riscuri: embolii periferice peroperatorii, în timpul mobilizării tumorii, sau recidiva sa, dacă nu se excizează complet baza de implantare.

Riscul de recidivă sau de apariţie al unui al doilea mixom în altă cavitate cardiacă există la 1–5% dintre bolnavi, chiar în condiţiile unui tratament chirurgical corect, ridicând suspiciunea unui mixom familial. Este astfel necesar un examen ecocardiografic la rudele de gradul I ale unui bolnav cu mixom, în special dacă este tânăr sau are şi alte anomalii endocrine şi tegumentare. La marea majoritate a bolnavilor, tratamentul chirurgical este curativ şi fără recidivă.

2. ALTE TUMORI BENIGNE

Alte tipuri de tumori benigne ale cordului (tabelul I) sunt mult mai rare decât mixomul. Dintre acestea menţionăm pe cele care au o incidenţă mai mare sau potenţial evolutiv mai sever.

a) **Tumorile papilare** ale valvelor sunt rare, dar sunt importante prin potenţialul lor emboligen şi destructiv al valvelor cu producerea de regurgitări secundare. Se pot dezvolta pe orice valvă cardiacă, dar în special pe faţa ventriculară a valvei aortice şi pe faţa atrială a valvei mitrale. Tumorile papilare sunt mici, dar pot atinge dimensiuni de 3–4 cm; se identifică uşor ecocardiografic, în special în ecocardiografia transesofagiană. Tratamentul este chirurgical.

b) **Rabdomiomul** este tumora cardiacă cea mai frecvent întâlnită la nou-născut şi copilul până la vârsta de 1 an. Se prezintă frecvent sub formă de noduli multipli miocardici cu un conţinut bogat în glicogen, localizaţi în VS sau VD sau chiar în peretele atriului. Structura lor histologică este asemănătoare cu a hamartoamelor miocardice. În 50% din cazuri se pot asocia cu scleroză tuberoasă, fibroelastoză a endocardului, tumori chistice ale rinichiului, adenoame sebacee.

Rabdomioamele *multiple* determină *cardiomegalie* variabilă, cu *insuficienţă* cardiacă uni- sau biventriculară.

Uneori se pot prezenta ca noduli solitari cu sediul pe valve sau septul interventricular, determinând fie stenoză orificială sau suborificială, fie tulburări de conducere atrioventriculară sau intraventriculară.

c) **Fibroamele cordului** sunt tumori benigne rare ale ţesutului conjunctiv, cu incidenţă maximă la copiii sub vârsta de 10 ani. Se localizează în special în miocardul ventricular (peretele anterior al VS) şi mai rar în septul interventricular, peretele posterior al VS sau VD. Se manifestă prin precordialgii atipice sau prin simptome şi semne de stenoză pulmonară, infundibulară sau valvulară, insuficienţă cardiacă, tulburări de conducere atrioventriculară sau intraventriculară, tahicardie ventriculară, moarte subită.

Ecocardiografia, RMN şi TC sunt metodele cele mai utile pentru diagnostic. *Tratamentul fibromului cardiac este numai simptomatic.*

d) **Lipoamele** sunt tumori excepțional întâlnite, care pot să apară la orice vârstă și cu repartiție egală la ambele sexe. Se dezvoltă cel mai frecvent în stratul subendocardic, în VS dar și în AD și septul interatrial. Tumora, cu aspect sesil sau polipoid și de mărime variabilă (1–1,5 cm), poate avea extensie intracavitară. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt aritmiile sau semnele de disfuncție ventriculară.

Rareori lipoamele au ca punct de plecare stratul subepicardic și atunci pot determina pericardită sau compresie cardiacă.

Lipoamele pot fi și asimptomatice, fiind descoperite întâmplător la un examen ecocardiografic de rutină sau necropsic. Tratamentul lipoamelor este chirurgical.

II. TUMORILE PRIMITIVE MALIGNE

Au o frecvență mult mai mică decât tumorile primitive benigne (aprox. 25% din cazuri). Tumorile maligne se dezvoltă la nivel endomiocardic sau pericardic.

Tumorile maligne endomiocardice sunt de cele mai multe ori sarcoame de diferite tipuri histologice (în special rabdomiosarcom, angiosarcom, fibrosarcom). Încep ca noduli endomiocardici care proliferează rapid și au extensie endocavitară, pericardică sau mediastinală; metastazarea la distanță se produce într-un timp variabil.

Pot să apară la orice vârstă dar mai frecvent între 30 și 50 de ani. Atriile sunt mai frecvent interesate decât ventriculii, iar cavitățile drepte mai frecvent decât cele stângi. Tumorile se pot dezvolta și în septul interventricular.

Simptomatologia clinică este determinată de localizarea tumorii și de extensia sa. Tabloul clinic cel mai sugestiv este cel de insuficiență cardiacă predominent dreaptă, progresivă, aparent fără cauză. Bolnavii mai pot prezenta precordialgii, pericardită, de obicei hemoragică, aritmii sau tulburări de conducere, sindrom mediastinal de tip cav superior, moarte subită.

Tumorile maligne pericardice sunt mult mai rare decât cele endomiocardice, fiind de cele mai multe ori mezotelioame sau teratoame. Se manifestă prin pericardită hemoragică, până la aspect de tamponadă cardiacă. Determină frecvent metastaze pleuro-pulmonare și mediastinale.

Evaluarea diagnostică se face prin ecocardiografie, TC sau RMN, metode care permit analiza corectă a structurii tumorii, a localizării și a extensiei sale. Angiografia poate fi utilă dar nu absolut necesară, evidențiind compresia și deplasarea cavităților cardiace și a marilor vase, defectele de umplere intracavitară, alterările de cinetică parietală.

Examenul radiologic standard poate evidenția deformări ale siluetei cardiace sau uneori cardiomegalie globală – expresie a pericarditei.

Evoluția acestor tumori este însă gravă în cele mai multe cazuri, supraviețuirea fiind de maximum 2 ani de la debutul simptomatologiei. Bolnavii dezvoltă frecvent insuficiență cardiacă ireductibilă sau tamponadă cardiacă.

III. TUMORILE CARDIACE SECUNDARE

Metastazele cardiace, mult mai frecvente decât tumorile cardiace primitive, survin de obicei în stadiul avansat al unui cancer cu localizări variabile (vezi tabelul I) și se acompaniază de alte metastaze viscerale. Tumora primitivă este cel mai frecvent un cancer bronșic sau mamar, melanom malign, hipernefrom, limfom malign. Metastazarea celulelor neoplaznice la nivelul cordului se face pe cale hematogenă sau prin contiguitate, mult mai rar pe cale limfatică.

Nodulii metastatici au dimensiuni variabile (de la câțiva mm la 1–2 cm) și se localizează mai frecvent în ventriculi decât în atrii, în septul interventricular sau în pericard.

Tumorile cardiace secundare se pot manifesta prin aritmii sau tulburări de conducere atrioventriculară sau intraventriculară, pericardită serohemoragică sau franc hemoragică, tamponadă cardiacă, insuficiență cardiacă fără alte cauze. În contextul unui neoplasm cunoscut și al metastazelor cu altă localizare, toate aceste manifestări sunt sugestive de diseminare tumorală la nivelul cordului.

Evoluția este severă și depinde de extensia tumorii primitive. Radioterapia și chimioterapia pe cale generală sau sub formă de instilații intrapericardice pot determina uneori ameliorări tranzitorii. De obicei, însă, tratamentul este simptomatic (pericardiocenteză, tratament antiaritmic etc.).

CAPITOLUL XXVI

BOLILE AORTEI

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. DOINA DIMULESCU

Aorta normală este un vas de conductanță cu calibru mare și perete foarte rezistent la impactul mecanic al contracțiilor cardiace. Rezistența peretelui aortic este condiționată în special de structura tunicii medii, alcătuită în principal din fibre elastice dispuse în spirală, ce determină elasticitatea peretelui și rezistența crescută la întindere și tensionare. Experimental peretele aortic normal poate suporta presiuni de câteva mii de mmHg fără a se rupe.

Topografic aorta toracică este constituită din 3 segmente:

– *aorta ascendentă*, cu un calibru de 3 cm, are originea la baza inimii și un traiect de 5–6 cm până la arcul aortic; este situată paramedian drept, având raporturi cu sacul pericardic, trunchiul arterei pulmonare, atriul stâng (AS), artera pulmonară dreaptă și bronșia principală dreaptă;

–*arcul aortic* este dispus anteroposterior în mediastin și are raporturi cu bifurcația trunchiului arterei pulmonare, nervii frenic stâng, vag și laringeal recurent stâng;

– *aorta descendentă* se găsește în mediastinul posterior, paravertebral stâng, posterior de esofag și trece prin diafragm la nivelul T_{12}. *Istmul aortic* este joncțiunea dintre arcul aortic și aorta descendentă, zonă în care aorta devine relativ fixă în mediastinul posterior.

Aorta abdominală continuă aorta toracică în spațiul retroperitoneal și se termină la L_4 prin bifurcația aortei.

Funcțional – peretele aortic transformând energia potențială prin distensia sistolică a vasului în energie cinetică, propulsează coloana de sânge din lumen spre patul vascular distal în diastolă.

Presiunea aortică sistolică este o funcție a volumului sanguin ejectat în aortă, a distensibilității aortice și a rezistenței la fluxul sanguin.

Patologia aortei este importantă deoarece marchează tranziția de la afecțiunile inimii la cele ale vaselor periferice. Unele boli ale aortei, cum sunt disecțiile aortice sau anevrismele mari, reprezintă prin frecvență și severitate probleme majore de diagnostic și terapie cardiologică.

Explorarea clinică a aortei este posibilă limitat, numai pentru aorta abdominală. Diagnosticul bolilor aortei se bazează astfel în mare măsură pe explorarea radiologică, ecografică, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, angiografia cu subtracție și angiografia cu substanță de contrast.

Modalitățile de prezentare clinică a afecțiunilor aortei se grupează în cinci categorii importante:

1. Anevrismele aortei
2. Disecțiile aortice
3. Boala ocluzivă a aortei
   – aterosclerotică
   – aortite stenozante (boala Takayasu)
4. Aortitele
5. Traumatismele aortei

I. ANEVRISMELE AORTEI

Definiție. Anevrismul aortic este o dilatație anormală a aortei, afectând toate trei tunicile parietale și soldată cu pierderea paralelismului pereților.

ETIOLOGIE

Anevrismele aortice sunt mai frecvente la bărbați și mai ales la vârstă adultă. Cauzele cele mai frecvente sunt: ateroscleroza, luesul și necroza mediochistică. Aceste afecțiuni imprimă bolii anevrismele și anumite particularități anatomice și topografice.

a) **Luesul** este o etiologie mai puțin frecventă în prezent. Anevrismul luetic se instalează la adult la peste 20 de ani de la infecția luetică primară, mai ales când nu a fost corect tratată. Anevrismele luetice sunt localizate preferențial pe *aorta toracică ascendentă*, cel mai adesea deasupra sinusului Valsalva și mult mai rar pe *aorta abdominală* în porțiunea superioară emergenței arterelor renale, înglobând de obicei trunchiul celiac și artera mezenterică superioară.

Anevrismele luetice sunt *cele mai adesea sacciforme* și mai rar fusiforme, având adeseori pereții infiltrați cu plăci calcare și țesut inflamator perianevrismal bine dezvoltat.

b) **Ateroscleroza** reprezintă în prezent etiologia cea mai frecventă a anevrismelor aortice, afectând în special bărbații după vârsta de 60 de ani. Localizarea de elecție este pe aorta abdominală sub emergența arterei renale. Anevrismele aterosclerotice ale aortei toracice se constituie, în special în porțiunea *distală a crosei aortice,* de obicei după originea arterei subclavii stângi; sediul de elecție următor este *aorta toracică descendentă,* cu posibilă extensie la aorta abdominală sub diafragm.

Anevrismele aterosclerotice sunt *mai frecvent fusiforme* decât saculare și au perete neregulat, boselat, deseori calificat, iar țesutul inflamator perianevrismal este foarte redus.

c) **Necroza chistică a mediei** este probabil etiologia cea mai frecventă a anevrismelor aortice la tineri realizând *anevrisme fusiforme ale aortei toracice ascendente*. Anevrismul poate începe chiar din sinusul Valsalva, la emergența aortei, care devine dilatată în formă de „bulb de ceapă", și se poate extinde pe toată aorta ascendentă, dar depășește foarte rar emergența trunchiului arterial brahiocefalic. Acest tip de anevrism se însoțește de dilatația inelului valvular aortic cu insuficiență aortică consecutivă.

Fragilitatea peretelui aortic în necroza mediochistică explică frecvența crescută a evoluției anevrismelor spre disecție aortică.

Histopatologic necroza mediochistică se caracterizează prin degenerescența tunicii medii aortice, marcată prin fragmentarea fibrelor elastice, modificarea orientării fibrelor musculare și prezența unor lacune pseudochistice umplute cu material mucoid. Această modificare a mediei explică subțierea și fragilitatea peretelui aortic. Intima și adventicea sunt normale.

Distrofia mediei poate fi idiopatică, sau se poate asocia cu unele boli sistemice, cum este *sindromul Marfan* sau *sindromul Ehler-Danlos*.

d) **Anevrismele congenitale.** Anevrismele sinusului Valsalva sunt congenitale și doar excepțional dobândite, de origine luetică.

PATOGENIE

Defectul principal în anevrismele aortice este constituit de distrucția fibrelor elastice ale mediei, ceea ce permite peretelui aortic să se întindă și să se dilate. Anevrismele se dezvoltă de regulă în punctele mai slabe structural ale tunicii medii (dobândite sau congenitale).

Odată inițiată, formarea anevrismului este promovată prin legi fizice, în mod special legea Laplace, care arată că, prin creșterea diametrului aortei anevrismale, crește și tensiunea parietală aortică, ceea ce conduce la dilatație suplimentară și risc crescut de rupere a peretelui anevrismal. Hipertensiunea arterială coexistentă poate agrava această tendință la dilatație progresivă prin creșterea suplimentară a tensiunii parietale aortice.

În sacul anevrismal se pot constitui trombuși, care tind să crească și să se organizeze, dar uneori să și embolizeze. Se consideră că trombusul din regiunea ectaziată poate determina creșterea rezistenței la rupere a peretelui anevrismal.

ANEVRISMELE AORTEI TORACICE

Etiologia cea mai frecventă este cea aterosclerotică. Anevrismele luetice sunt mult mai rare în prezent; necroza mediochistică și disecția aortică cronică generează în prezent mai frecvent anevrisme aortice toracice decât luesul. Aortita bacteriană, sau tuberculoasă sau aortitele infecțioase, ca boala Takayasu sau arterita cu celule gigante, determină foarte rar anevrisme aortice toracice.

MORFOPATOLOGIE

Anevrismele aterosclerotice predomină pe crosă şi aorta descendentă; ele au de obicei aspect *fusiform* şi tind să se extindă pe o lungime considerabilă pe aorta abdominală.

Aorta ascendentă este afectată cu predilecţie de *lues* şi *necroza mediochistică* (care tinde să fie mai severă la rădăcina aortei, afectând toate trei sinusurile aortice).

Anevrismele luetice sunt mai mari şi mai severe pe aorta ascendentă; ele includ adesea crosa şi aorta descendentă în porţiunea proximală şi au, mai frecvent, *aspect sacular*.

Conţinutul anevrismelor este adesea alcătuit din trombi fermi, aderenţi, stratificaţi, vechi sau roşii, friabili, recenţi spre centrul anevrismului, constituind surse de *embolii arteriale.*

Evoluţia anatomică a anevrismului conduce către două tipuri de complicaţii: *compresiunea organelor de vecinătate,* generând semne clinice care permit recunoaşterea anevrismelor (care sunt deseori asimptomatice şi inaccesibile examenului clinic prin situarea lor intratoracică) şi *ruptura,* care se produce brusc sau progresiv fie într-un organ, fie într-o cavitate liberă din vecinătate.

Hipertensiunea arterială care coexistă frecvent, contribuie atât la slăbirea peretelui aortic, cât şi la expansiunea anevrismului prin creşterea suplimentară a tensiunii parietale în peretele anevrismal şi la producerea disecţiei aortice.

MANIFESTĂRI CLINICE

Circumstanţe de descoperire. Anevrismul aortei toracice poate fi descoperit fie ocazional, în momentul efectuării unui examen radiologic toracic, anevrismul fiind complet asimptomatic, fie prin apariţia semnelor funcţionale generate prin compresiunea organelor de vecinătate. *Semnele şi simptomele* anevrismelor toracice *sunt corelate cu dimensiunile şi topografia anevrismului.*

Anevrismele sinusului Valsalva, cel mai adesea congenitale, sunt în general asimptomatice şi ignorate, nefiind vizibile pe radiografiile toracice standard; ele sunt descoperite când se rup într-una din cavităţile cardiace, de obicei drepte (pentru anevrismul sinusului coronar), realizând o fistulă aortocamerală cu şunt brusc stânga–dreapta, tradus prin insuficienţă cardiacă acută şi apariţia unui suflu precordial continuu, intens. Ecografia bidimensională şi Doppler permit diagnosticul înaintea explorării invazive, arteriografice.

Anevrismele aortei ascendente se întind de la ostiile coronariene până la emergenţa trunchiului arterial brahiocefalic, fiind în mare parte intrapericardice. Ele pot determina compresiunea bronşici principale drepte, generând tulburări de ventilaţie în câmpul pulmonar drept, compresiunea arterei pulmonare drepte (suflu sistolic parasternal drept) sau venei cave superioare (sindrom cav superior). Ele se pot rupe în unul din aceste organe sau în sacul pericardic, generând tamponadă cardiacă acută, rapid mortală. Insuficienţa aortică este deseori prezentă, fie prin dilataţia inelului aortic interesat şi el în ectazia aortei ascendente, fie prin interesarea valvulară aortică luetică. Rareori insuficienţa aortică se produce acut, în cadrul unei disecţii a aortei ascendente.

Anevrismele crosei aortice. Dezvoltarea mediastinală a anevrismului poate determina compresiunea traheei şi bronşiilor generând dispnee, wheezing, tuse rebelă, tulburări de ventilaţie pulmonară (atelectazie mai mult sau mai puţin extinsă); compresiunea venei cave superioare determină circulaţie venoasă colaterală superioară sau edem în pelerină, la nivelul toracelui; compresiunea nervului recurent stâng determină voce bitonală, iar examenul laringoscopic evidenţiază paralizia corzii vocale stângi. Ruptura anevrismului se poate produce în trahce sau mediastin şi extrem de rar la suprafaţă, după erodarea sternului. Uneori pulsaţiile anevrismului crosei pot fi vizibile în fosa suprasternală.

Anevrismele aortei descendente (de la originea arterei subclavii stângi până la diafragm) sunt cel mai adesea ateromatoase. Ele sunt localizate în mediastinul posterior şi pot comprima: esofagul determinând disfagie; canalul toracic, antrenând edeme ale membrelor inferioare şi membrului superior stâng (sindromul Ménétrier); nervii recurent, frenic sau vag stâng; pot eroda arcurile costale posterioare şi corpurile vertebrale provocând dureri persistente, uneori pulsatile, care pot fi foarte intense. Rareori erodarea cutiei toracice de către un anevrism mare determină apariţia unei mase pulsatile, vizibilă şi palpabilă la nivelul toracelui. Ruptura anevrismului este anunţată de apariţia unei dureri brutal instalate şi extrem de violente, de obicei în zona în care mai existaseră dureri anterior. Ruptura anevrismului se poate produce în esofag, plămân sau cavitatea pleurală stângă, cu apariţia unei emisii masive de sânge sau hemotorax brusc instalat, urmate de exitus.

DIAGNOSTIC ŞI EXPLORĂRI PARACLINICE

Majoritatea anevrismelor toracice pot fi diagnosticate la **examenul radiologic** toracic (incluzând examenul radioscopic pentru a evidenţia pulsatilitatea şi a diferenţia anevrismele de mase tumorale mediastinopulmonare).

Examenul radiologic toracic trebuie să precizeze de asemenea dacă există sau nu vreo compresie exercitată de anevrism. În cazurile tipice anevrismul formează la examenul radiologic o opacitate omogenă, rotunjită, ce bombează mai mult sau mai puţin în câmpul pulmonar; opacitatea este pulsatilă şi expansivă, în corelaţie cu pulsaţiile opacităţii aortice, căreia îi întrerupe conturul regulat. Opacitatea face corp comun cu aorta în toate incidenţele şi are de obicei un contur neted, dublat deseori de un lizereu calcar, care permite afirmarea originii arteriale a opacităţii.

Anevrismele aortei ascendente se proiectează pe marginea dreaptă a mediastinului, anevrismele crosei pe cele două câmpuri pulmonare, deformând partea superioară a mediastinului dacă sunt voluminoase; anevrismele aortei descendente pot fi mascate de umbra cardiacă, pot amprenta esofagul baritat; ele se proiectează posterior pe clişeul de profil.

Anevrismele care conţin un trombus mare nu sunt pulsatile radiologic, iar pe de altă parte orice formaţie tumorală în contact cu aorta poate deveni pulsatilă, ceea ce poate îngreuna diagnosticul. Există şi anevrisme care nu se pot vizualiza radiologic, în special când sunt de dimensiuni reduse sau de formă saculară.

Ecografia bidimensională şi mod M furnizează elemente caracteristice de diagnostic în dilataţiile anevrismale ale aortei ascendente (rădăcina aortei): diametre mărite ale rădăcinii aortei, creşterea ecogenităţii pereţilor aortici prin boala aterosclerotică. În sindromul Marfan şi ectazia anuloaortică este caracteristică dilataţia atât a inelului valvei aortice, cât şi a aortei ascendente. Ecografia transesofagiană permite diagnosticul mai precis al anevrismelor aortei toracice precum şi identificare de trombi în lumen (mase cu ecogenitate crescută) (fig.1).

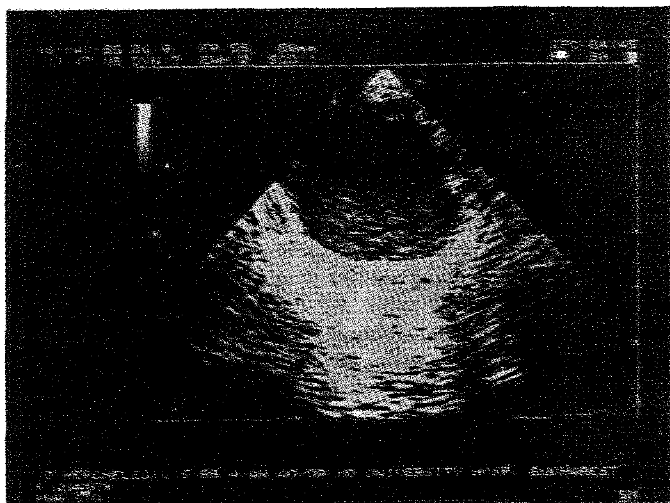


Fig. 1 – Anevrism de aortă ascendentă. Ecografie transesofagiană plan longitudinal, secţiune la nivelul Ao ascendente. Contur neregulat al lumenului aortei cu contrast spontan vizibil la nivelul peretelui anterior al Ao.

Aortografia cu substanţă de contrast este metoda de referinţă pentru diagnosticul de stabilirea caracterelor anatomice ale anevrismului; metoda permite determinarea cu precizie a diametrului, lungimii şi formei anevrismului precum şi a fluxului sanguin în arterele ce emerg din aortă. Dacă însă lumenul anevrismal este ocupat de un trombus este posibil ca imaginea angiografică să nu arate dimensiunile reale ale anevrismului (trombusul mare nu permite opacifierea întregului anevrism).

Studiul angiografic trebuie efectuat la toţi bolnavii la care se estimează necesitatea corecţiei chirurgicale a anevrismului. **Angiografia digitală cu subtracţie** constituie o metodă alternativă de diagnostic faţă de angiografia convenţională, dar ea nu poate defini corect anatomia arterelor mici, cum sunt arterele coronare.

Tomografia computerizată asociată cu administrarea de substanţă de contrast poate fi utilizată pentru a identifica şi măsura anevrisme ale aortei toracice, evidenţiate ca formaţii bine delimitate, cu conţinut lichidian sau dens. Metoda ajută la diferenţierea anevrismelor de alte tumori endotoracice.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este o nouă și promițătoare metodă de diagnostic, ce nu necesită substanță de contrast și permite un diagnostic de acuratețe în anevrismele toracice.

Diagnosticul pozitiv de anevrism al aortei toracice se pune prin coroborarea datelor clinice, atunci când anevrismul este simptomatic (compresia organelor de vecinătate), cu explorările paraclinice: examenul radiologic toracic, Eco–2D și TEE și angiografia cu substanță de contrast pentru bolnavii considerați candidați pentru intervenția chirurgicală.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate formațiile mediastinale; tomografia computerizată, Eco–2D și TEE, RMN și în final aortografia tranșează diagnosticul.

Aorta derulată poate fi uneori greu de diferențiat de un anevrism fusiform.

ISTORIE NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

Creșterea în volum a anevrismului aortic în intervale variabile de timp se asociază cu *trei tipuri de complicații:*

– *compresia organelor vecine,* care determină adesea simptomele inițiale;

– *embolii arteriale periferice* plecate din sacul anevrismal, afectând arterele cerebrale, viscerale sau ale membrelor;

– *ruptura*, complicația cea mai gravă, reprezintă cauza de deces în 80% din cazuri; ea se poate produce în esofag, căi aeriene, pericard, pleură sau mediastin.

Mortalitatea la 5 ani variază între 25% și 50% și este influențată nefavorabil de dimensiuni peste 7 cm ale anevrismului și prezența HTA. Unii bolnavi pot deceda prin afectarea aterosclerotică a altor organe, înainte de ruperea anevrismului. Anevrismele simptomatice tind să se rupă mai frecvent decât cele asimptomatice.

Prognosticul anevrismelor prin necroză mediochistică este și mai sever, studiile retrospective arătând că marea majoritate a bolnavilor cu sindrom Marfan decedează printr-o complicație a bolii aortice (ruptură de anevrism, disecție, insuficiență cardiacă congestivă prin insuficiență aortică severă).

ANEVRISMELE TRAUMATICE

Anevrismele traumatice *sunt „false" anevrisme*, fiind în realitate hematoame organizate, produse de o ruptură traumatică circumferențială sau parțială a intimei și mediei, dar cu păstrarea adventicei, care explică menținerea peretelui arterial. Cel mai frecvent anverismele traumatice apar după accidente de automobil prin contuzie forte toracică ce foarfecă aorta la nivelul istmului, zonă de rezistență scăzută (între aorta descendentă, relativ fixată prin arterele intercostale și crosă, relativ mobilă). Bolnavii prezintă de obicei dureri toracice anterioare sau posterioare violente, asemănătoare cu cele din disecția aortică.

Ca urmare a traumatismului toracic, se poate constitui fie *hematom mediastinal,* subadventiceal, cu aspect radiologic de lărgire a mediastinului și risc de ruptură la 8–12 zile de la traumatism, fie *anevrism posttraumatic*, fals

anevrism fibros, uneori calcificat; acesta trebuie suspectat când apare o opacitate radiologică în hilul stâng, la un pacient tânăr, cu traumatism toracic în antecedente.

Anevrismul posttraumatic este alternativa favorabilă de evoluție după traumatismele aortei și beneficiază de terapie chirurgicală.

TRATAMENTUL ANEVRISMELOR AORTEI TORACICE

Tratamentul eficient al anevrismelor aortei toracice *este exclusiv chirurgical* și constă în rezecția segmentului aortic anevrismal și înlocuirea lui cu o proteză tubulară de dacron precoagulată și suturată cu fire sintetice de peretele aortic restant, sănătos. Intervenția chirurgicală necesită cardioplegie, hipotermie profundă și *by-pass* cardiopulmonar total, cu perfuzia arterelor coronare și trunchiului brahiocefalic. Anevrismele aortei descendente nu necesită *by-pass* cardiopulmonar.

Corecția chirurgicală este necesară pentru toate anevrismele aortice mari, cu diametru peste 7 cm și pentru anevrismele care dau simptome de compresie, chiar dacă au diametru mai mic de 7 cm. Indicația chirurgicală depinde și de statusul general al bolnavului și de forma anatomică a anevrismului, anevrismele saculare putând fi reparate chirurgical prin excizia dilatației saculare, fără rezecția întregului segment aortic, în timp ce anevrismele fusiforme necesită rezecție și înlocuire cu proteză tubulară de dacron. Pentru anevrismele aortei ascendente însoțite de insuficiență aortică se implantează o grefă compozită, alcătuită din tub de dacron cu proteză valvulară aortică la o extremitate, iar arterele coronare se reimplantează în proteza tubulară de dacron. De asemenea protezarea crosei aortice necesită uneori și reimplantarea vaselor brahiocefalice.

Rezultatele intervenției chirurgicale s-au ameliorat în ultimele decade mergând la supraviețuiri postoperatorii de 90% în chirurgia aortei ascendente și descendente.

Decesele tardive postoperatorii sunt generate de complicații cardiace sau ruptura anevrismului, format la marginea grefei sau în altă regiune a aortei.

Limitele intervenției chirurgicale sunt date de vârsta și condiția generală a bolnavilor, de patologia asociată și de extensia și severitatea aterosclerozei coronare și cerebrale.

Prezența dilatațiilor anevrismale extinse ale aortei contraindică deseori intervenția chirurgicală, deși pot fi realizate de excepție, înlocuiri ale întregii aorte toracice și abdominale afectate.

Prezența HTA asociate bolii anevrismale implică *tratament antihipertensiv adecvat*, incluzând betablocante care reduc contractilitatea miocardică și scad astfel stresul sistolic în peretele aortic. Reducerea valorilor TA scade riscul de ruptură a anevrismului aortic.

ANEVRISMELE AORTEI ABDOMINALE

Aorta normală la adult măsoară 2 cm în diametru la nivelul trunchiului celiac şi 1,8 cm sub arterele renale, diminuând uşor spre vasele iliace. Majoritatea anevrismelor abdominale se produc în aria dintre arterele renale şi bifurcaţia aortei. La peste 10% din pacienţi se pot găsi anevrisme aortice multiple. Prin definiţie anevrismul reprezintă o dilataţie focală a aortei, cu o creştere de cel puţin 50% în diametru faţă de normal. Anevrismul semnificativ clinic măsoară de obicei 4 cm sau mai mult, în diametru.

Incidenţă. Anevrismele aortei abdominale par a avea o incidenţă progresiv crescândă, fapt ce nu pare a fi legat de perfecţionarea mijloacelor tehnice de diagnostic. Creşterea vârstei medii a populaţiei poate contribui la creşterea incidenţei.

Majoritatea bolnavilor sunt bărbaţi peste 60 ani, mai mult de jumătate din bolnavi au hipertensiune arterială. Incidenţa anevrismelor este de asemenea crescută la fumători. La femei incidenţa anevrismelor creşte brusc după vârsta de 70 ani, cu un maxim de 4,5% la vârsta de 90 ani. 3/4 din toate anevrismele aortice sunt localizate pe aorta abdominală.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE

În mod clasic se consideră că practic toate anevrismele abdominale sunt *aterosclerotice*, dar această concepţie este restrictivă; există dovezi recente care susţin o *cauzalitate multifactorială*, incluzând: factori familiali, predispoziţie genetică şi modificări biochimice dobândite ale structurii peretelui aortic, precum şi factori mecanici hemodinamici. *Patogeneza anevrismului* nu este deci o simplă complicaţie a aterosclerozei, aceasta putând reprezenta uneori numai un răspuns secundar, nespecific, la lezarea peretelui vascular.

Anevrismele aortei abdominale debutează în zonele de ateroscleroză densă, unde se distrug şi elementele elastice ale mediei; dilataţia progresează în cerc vicios, fiind agravată prin mecanisme fizice de creşterea tensiunii parietale.

Hipertensiunea arterială este un factor agravant al dilataţiei.

Cel mai frecvent *anevrismele sunt fusiforme şi foarte rar saculare.*

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici şi sunt diagnosticaţi întâmplător la examenul obiectiv pentru simptome în general necorelate cu anevrismul.

Uneori bolnavii se prezintă la medic pentru că şi-au descoperit singuri o formaţiune abdominală sau pentru o durere constantă, medioabdominală, lombară sau pelvină, iradiată inghinal sau în fese; durerile anunţă iminenţa rupturii anevrismului.

La examenul obiectiv, dacă bolnavul nu este obez, aproape totdeauna se poate palpa o formaţiune periombilicală şi uşor la stânga liniei mediane, bine delimitată şi pulsatilă, uneori sensibilă. Palparea anevrismului trebuie făcută blând. În regiunea tumorii se pot ausculta sufluri, iar pulsaţiile arterelor femurale pot fi reduse.

Deoarece majoritatea anevrismelor sunt asimptomatice, *prima manifestare clinică poate fi o complicație gravă*: ruptura soldată cu hemoragie masivă în cavitatea peritoneală; mai frecvent ruptura se produce în spațiul retroperitoneal, unde hemoragia poate fi întârziată. Bolnavii cu ruptură de anevrism prezintă șoc hemoragic și dureri violente abdominale și lombare, care pot persista ore sau zile. Rareori, ruptura anevrismului este limitată pe o arie mică a anevrismului și se întinde pe o perioadă mai lungă de timp, punând problemele de diagnostic ale durerii abdominale însoțite de febră și anemie.

Rareori anevrismul se poate rupe într-o structură adiacentă, retroperitoneală, creând de exemplu o fistulă aortovenoasă, dacă se rupe în vena cavă inferioară sau fistulă aortoduodenală cu sângerare gastrointestinală consecutivă.

În afara rupturii, evoluția anevrismului poate fi marcată de *complicații grave: tromboza acută a anevrismului; embolii* din trombus în arterele membrelor inferioare; complicații de tip compresiv (*ocluzie intestinală* prin compresia duodenului sau edeme ale membrelor inferioare).

Infecția bacteriană secundară a anevrismului se produce rar, generând febră, leucocitoză și dureri abdominale; infecția se poate complica cu ruptura anevrismului.

DIAGNOSTIC ȘI EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul ecografic abdominal decelează cu mare acuratețe anevrismul abdominal (aproape 100% din cazuri) și poate măsura corect dimensiunile sale, fără a necesita aortografie cu substanță de contrast. Diagnosticul poate fi mai dificil la bolnavii obezi sau la cei cu leziuni paraaortice. Pe de altă parte ecografia nu furnizează informații suficiente pentru chirurg în vederea intervenției de reconstrucție aortică, neputând documenta corect extensia proximală și distală a anevrismului, și nici a vaselor mai mici, viscerale.

Tomografia computerizată are sensibilitate și specificitate înaltă în diagnosticul anevrismului aortic și poate avea acuratețe mai mare decât 2 DE. TC furnizează informații privind forma anevrismului și relațiile anatomice cu arterele viscerale și renale. Datorită utilizării substanței de contrast și iradierii, TC nu este recomandată ca metodă de screening sau studiu preparator de rutină; ea este folosită în special pentru urmărirea secvențială a evoluției unui anevrism și pentru a decide operația la un anumit diametru al anevrismului.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este o metodă de explorare mai precisă decât ecografia și TC, fiind aproape comparabilă cu aortografia cu substanță de contrast, ca și acuratețea măsurătorilor anevrismului și determinării anatomiei vasculare. În plus RMN este neinvazivă, nu necesită substanță de contrast și nici radiații ionizante. RMN are încă aplicații limitate datorită costului ridicat, disponibilității reduse a metodei și impreciziei în identificarea bolii arteriale ocluzive asociate; este contraindicată la bolnavii cu pacemaker. În prezent RMN nu oferă avantaje practice nete față de ecografie sau TC în explorarea anevrismelor aortei abdominale.

Aortografia oferă indicațiile cele mai precise privind dimensiunile, topografia anevrismului și relațiile cu arterele emergente din aortă. Opacifierea lumenului aortei anevrismale și a arterelor emergente, ca și aprecierea vitezei de umplere a vaselor viscerale permit și evaluarea fluxului arterial în zona anevrismului.

Dacă lumenul anevrismal este ocupat de trombus, aortografia nu mai indică corect dimensiunile anevrismului (care nu se opacifiază complet din cauza trombusului).

Indicațiile aortografiei includ: anevrisme abdominale care necesită intervenție chirurgicală; dacă se suspectează extensia suprarenală sau juxtarenală a anevrismului; HTA renovasculară; stenoză ocluzivă iliofemurală asociată. Aortografia este necesară preoperator la aceste grupe de bolnavi deoarece oferă informații anatomice suplimentare față de explorarea neinvazivă, necesare reconstrucției aortice.

Riscurile aortografiei includ: disecția localizată aortică (prin cateter), hematoame, infecția, embolii periferice și insuficiența renală.

Angiografia digitală cu subtracție ar putea oferi informații de valoare, comparabilă cu aortografia, eliminând riscul injectării intraarteriale.

Coronarografia este necesară preoperator pentru identificarea bolii coronariene care afectează grav prognosticul bolnavilor cu anevrism aortic.

ISTORIE NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

Supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor cu anevrism de aortă abdominală este în unele studii de 17–19%, la bolnavii netratați; *35–63% din decese se produc prin ruptura anevrismului.* Studiile secvențiale de urmărire arată o creștere anuală cu 0,2–0,4 cm în diametrul anevrismului. Anevrismele mari, cu diametre peste 5–6 cm, se dilată mai rapid decât cele mai mici.

Factorii de risc pentru ruptură sunt: diametrul inițial al anevrismului (până la 1/2 din toate anevrismele peste 6 cm în diametru se rup într-un an, comparativ cu 15–20% ruperi din anevrismele cu dimensiuni sub 6 cm), presiunea arterială crescută și prezența bolii pulmonare cronice obstructive.

Prognosticul depinde și de existența altor determinări aterosclerotice cardiovasculare; boala coronariană prezentă la aproximativ jumătate din bolnavii cu anevrism abdominal alterează profund prognosticul, asociindu-se cu o mortalitate crescută la 50% din bolnavii neoperați, comparativ cu mortalitate de numai 20% din bolnavii cu anevrism, dar fără boală coronariană.

Unele anevrisme rămân stabile ani de zile și se dilată apoi rapid; în consecință nu poate fi prevăzută evoluția unui anevrism la pacientul în cauză.

Aproximativ 62% din bolnavii cu anevrisme rupte mor înainte de a ajunge la un spital. Mortalitatea totală în anevrismele rupte atinge 90%.

Dintre bolnavii care ajung la spital cu anevrisme rupte 50% pot supraviețui în centrele chirurgicale specializate. Intervenția chirurgicală reprezintă pentru aceștia singura speranță de supraviețuire, având postoperator rate de supraviețuire de aproximativ 25%.

Diagnosticul de ruptură de anevrism de aortă abdominală se pune pe prezența triadei: hipotensiune, durere lombară și masă abdominală pulsatilă. Dacă bolnavul era deja cunoscut cu anevrism de aortă abdominală, prezența oricăruia din aceste semne indică imediat intervenția chirurgicală, fără alte explorări suplimentare. Eroarea de diagnostic este posibilă în aproximativ 30% din cazuri, principalele afecțiuni care pot genera confuzie fiind colica renală, diverticulita și hemoragia gastrointestinală.

Când diagnosticul este neclar, ecografia și TC pot tranșa diagnosticul, dacă bolnavul este stabil hemodinamic.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Decizia de intervenție chirurgicală se face individual, deoarece toate anevrismele sunt potențial letale, iar rata de expansiune și frecvența rupturii sunt imprevizibile la fiecare bolnav. *Indicațiile chirurgicale curent acceptate includ*: toate anevrismele rupte și anevrismele simptomatice și asimptomatice cu diametru peste 6 cm, dacă bolile asociate nu determină un risc chirurgical prohibitiv. Pentru bolnavii cu anevrisme asimptomatice de diametre între 4 și 6 cm, atitudinea terapeutică este încă controversată; în general se propune pentru cei cu risc chirurgical crescut, urmărirea atentă ecografică a acestor bolnavi și operarea lor în momentul în care dilatarea anevrismală este progresivă sau apar simptome anunțând ruptura.

Unele centre de chirurgie cardiovasculară cu înaltă tehnicitate recomandă repararea chirurgicală a anevrismelor asimptomatice mai mari de 4 cm sau dublul aortei infrarenale, dacă nu există contraindicații prin afecțiuni severe asociate. Recomandarea se bazează pe experiență cu rezultate favorabile existente: prognosticul chirurgical este mai bun dacă anevrismele se operează înainte de a se rupe și nu în urgență, iar costul intervenției pentru ruptură de anevrism este cu mult mai ridicat.

Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată prin riscul dat de afecțiuni asociate, *se recomandă urmărirea ecografică* la 6 luni pentru anevrismele de 4 până la 5 cm și la 3 luni pentru anevrismele mai mari; dacă dilatația progresivă cu peste 0,5 cm este evidentă, operația trebuie luată în discuție.

Contraindicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt: infarctul miocardic acut în ultimele 6 luni, insuficiența cardiacă congestivă intratabilă, angina pectorală severă, insuficiența respiratorie cu dispnee în repaus, insuficiența renală cronică, sechelele grave după accident vascular cerebral și speranța de viață estimată sub 2 ani. Aceste contraindicații devin relative în prezența unei complicații amenințătoare a anevrismului.

Intervenția chirurgicală constă în rezecția anevrismului și implantarea unei proteze tubulare de dacron. Mortalitatea operatorie pentru echipele experimentate este în prezent de 4% pentru reconstrucția electivă a aortei anevrismale. Mortalitatea operatorie pentru anevrismele rupte este în medie de aproximativ 50% chiar în centre hiperspecializate. Mortalitatea operatorie de 12 ori mai mare pentru anevrismele rupte, decât pentru cele nerupte sugerează necesitatea de a identifica și opera mai frecvent anevrisme asimptomatice. Supraviețuirea după operație pe mai multe studii americane a fost 92% după primul an și 67% 5 ani, bolnavii fără boală coronariană având o evoluție mai bună.

II. DISECȚIILE AORTICE

Disecția aortică se definește ca un clivaj longitudinal al peretelui aortic la nivelul tunicii medii, produs prin apariția bruscă a unei leziuni în intima aortică; orificiul creat deschide calea unei coloane de sânge, forțată de presiunea arterială să pătrundă în peretele aortic și să separe intima de adventice pe lungimi variabile ale aortei. Este neclar dacă evenimentul inițial în disecția aortică este ruptura intimei, cu disecția secundară în medie aortică, sau este o

hemoragie în interiorul tunicii medii, lezată prin boală, urmată de ruperea intimei subiacente și propagarea consecutivă a disecției prin leziunea intimală. Există rareori și cazuri de disecție aortică extensivă fără nici o leziune intimală identificabilă. Disecția aortică acută este cea mai frecventă și cea mai importantă boală a aortei cu evoluție aproape totdeauna fatală în absența tratamentului.

Clasificare. Cea mai utilizată este clasificarea lui De Bakey, care împarte disecțiile în trei tipuri: tipul I și tipul II încep în aorta ascendentă, unde se găsește și orificiul intimal (disecții proximale); tipul I se extinde și după nivelul crosei aortice, iar tipul II este limitat la aorta ascendentă; tipul III are originea în aorta descendentă și se propagă distal pe distanțe variabile, rareori retrograd pe crosă.

Tipul I și II se comportă asemănător și beneficiază de același tratament, de aceea ce utilizează clasificarea mai simplă în „tipul proximal" sau „ascendent" (incluzând tipul I și II De Bakey) și tipul „distal" sau „descendent" (tipul III De Bakey).

Disecțiile proximale se produc mai frecvent, de aproximativ 2 ori, decât cele distale.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Afecțiunea survine cel mai frecvent între 40 și 70 ani, cu o predominență netă la bărbați. Defectul de bază este *o anomalie a mediei, reprezentată de degenerescența* sau *necroza mediochistică*. Această anomalie a mediei aortice este frecvent rezultatul stresului mecanic cronic exercitat asupra peretelui aortic, de exemplu în HTA cu evoluție îndelungată. **HTA** reprezintă factorul cel mai important de risc pentru disecție, fiind prezentă în peste 50% din cazuri, în special în tipul distal de disecție, la subiecții vârstnici.

Necroza mediochistică este o caracteristică intrinsecă a defectelor ereditare ale țesutului conjunctiv, în special în sindromul Marfan și sindromul Ehler–Danlos, aceste boli constituind factori favorizanți ai disecției la indivizii tineri.

Alți factori favorizanți ai disecției la tineri sunt unele leziuni congenitale: *stenoza istmului aortic, bicuspidia aortică* și *hipoplazia aortei.*

Foarte rar sarcina poate favoriza disecția aortică (concomitent cu relaxarea simfizei pubiene).

MORFOPATOLOGIE

În peste 90% din cazuri disecția debutează printr-o fisură transversală în intimă și determină clivarea longitudinală a peretelui aortic într-o foiță externă (adventicea și treimea externă a mediei) și o foiță internă (2/3 interne ale mediei și intima). Clivarea este produsă de coloana de sânge ce pătrunde din lumenul aortic, în grosimea peretelui aortic. Apare astfel falsul lumen, delimitat de cele două foițe (externă și internă) și care dublează lumenul central, adevărat al aortei. Falsul lumen este plin de sânge sau cu trombi. Orificiul de intrare în falsul lumen se găsește în 60% din disecțiile proximale la nivelul aortei ascedente, dar uneori se poate afla pe porțiunea orizontală a crosei sau chiar la nivelul istmului, producând extensia retrogradă a disecției, spre aorta ascendentă.

Disecţia se opreşte cel mai adesea la nivelul aortei abdominale, iar hematomul disecant (din falsul lumen) se extinde frecvent pe ramurile colaterale ale aortei, pe care le comprimă variabil, reducând fluxul sanguin din aceste vase. Această reducere de calibru, completată uneori printr-o tromboză, poate antrena ischemie în teritoriile: carotidiene, subclavii, coronare, intercostale, celiace, mezenterice, renale şi lombare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Caracterul polimorf al semnelor şi simptomelor este generat de variabilitatea sediului iniţial şi întinderii disecţiei, de atingerea ramurilor arteriale colaterale şi terminale aortice.

Manifestarea clinică cea mai frecventă a disecţiei este **durerea intensă**, cu instalare brutală şi intensitate maximă de la început, contrastând cu durerea din infarctul miocardic, care are un debut crescendo în intensitate. Durerea poate fi insuportabil de intensă, fiind descrisă de bolav ca „sfâşietoare", ca o „lovitură de pumnal"; durerea tinde să iradieze de la sediul iniţial, adesea interscapulovertebral către alte zone, pe direcţia urmată de procesul de disecţie: spre abdomen, lombe şi chiar membrele inferioare; alteori este localizată în toracele anterior şi iradiază spre membrele superioare, asemănător cu cea din infarctul miocardic.

Localizarea durerii poate sugera locul de origine a disecţiei: durerea maximă în toracele anterior este mai frecventă în disecţia proximală, în timp ce durerea interscapulovertebrală este mai frecventă în disecţiile distale. Durerea poate fi resimţită simultan în toracele anterior şi posterior atât în disecţia proximală cât şi în cea distală, absenţa durerii interscapulovertebrale pledând puternic împotriva unei disecţii distale, care se însoţeşte în 90% din cazuri de durere posterioară.

Iradierea durerii în gât, mandibulă sau dinţi se produce când disecţia afectează crosa aortică şi aorta descendentă.

Durerea se asociază frecvent cu manifestări vaso-vagale: transpiraţii profuze, anxietate, greaţă, vărsături şi lipotimii.

Alte manifestări de debut în disecţia aortică, mai puţin frecvente sunt: insuficienţa cardiacă congestivă, cu sau fără durere toracică, accidentele vasculare cerebrale, sincopa, paraplegia şi ischemia acută a unei extremităţi.

Insuficienţa cardiacă rezultă de obicei din insuficienţa aortică acută prin disecţia aortei ascendente. Sincopa apare frecvent asociată cu ruptura disecţiei în cavitatea pericardică, cu tamponadă cardiacă.

Aproximativ 15–20% din disecţii nu se însoţesc de durere, ci de sincopă sau tulburări neurologice mai mult sau mai puţin tranzitorii.

Examenul obiectiv permite deseori formularea diagnosticului de disecţie aortică.

Aspectul general poate fi de stare de şoc, dar tensiunea arterială poate fi normală sau crescută la debut.

Hipotensiunea arterială rezultă de obicei din tamponadă cardiacă prin hemopericard; bolnavii pot prezenta „pseudohipotensiune" în disecţiile care se extind şi comprimă trunchiul brahiocefalic, cu ocluzia arterei brahiale şi absenţa pulsului la acest nivel.

Bolnavii pot fi febrili sau subfebrili, febra fiind generată de eliberarea de substanțe pirogenice din hematom.

În disecțiile acute pot apărea unul sau mai multe elemente clinice sugestive.

Insuficiența aortică recent instalată, decelabilă în 20 până la 50% din disecțiile acute, este prezentă în formele proximale. Când insuficiența aortică se asociază unei disecții distale ea preexistă disecției și se datorează de obicei unei dilatații a rădăcinii aortei prin HTA sau ectazie anuloaortică. Suflul de insuficiență aortică din disecție se aude mai bine pe marginea dreaptă a sternului și poate fi variabil în intensitate, în funcție de valorile TA. Dacă regurgitația aortică este semnificativă hemodinamic, ea se poate asocia și cu alte semne clasice periferice ale insuficienței aortice și uneori de insuficiență cardiacă congestivă. Mecanismele insuficienței aortice în disecțiile proximale sunt: dilatarea inelului aortic prin disecție la rădăcina aortei, comprimarea sub linia de coaptare a uneia din valvele aortice printr-un hematom disecant asimetric și lezarea directă prin disecție a uneia din valve, cu apariția regurgitației.

Anomalii ale pulsului apar la aproximativ jumătate din bolnavii cu disecție proximală și afectează cel mai frecvent vasele brahiocefalice; mai rar deficitele pulsului apar în disecțiile distale și se găsesc la artera subclavie sau artera brahială stângă și la una sau ambele artere femurale. Diminuarea sau abolirea pulsului arterial se produce prin compresiunea extrinsecă a lumenului unei artere prin extensia disecției la această arteră sau prin obstrucția lumenului datorată unui fragment de intimă.

Semnele neurologice sunt prezente în 20 până la 40% din cazuri și sunt consecința reducerii sau abolirii fluxului arterial prin una din arterele carotide sau prin arterele vertebrale, fie datorită compresiei prin hematomul disecant, fie unei tromboze arteriale secundare. Manifestările neurologice pot fi hemiplegii, paraplegii, monoplegii, pierderi ale stării de conștiență. Apariția acestor manifestări în cursul unui episod de durere toracică este intens evocatoare de disecție aortică. Tulburările neurologice sunt mai frecvente în disecțiile proximale, dar deficite neurologice la membrele inferioare se întâlnesc și în disecțiile aortice distale.

Alte semne clinice care pot apare în disecțiile aortice includ: sindrom Horner prin compresia ganglionului simpatic cervical superior; pulsația unei articulații sternoclaviculare; complicații rezultând din ocluzia prin disecție aortică a unor artere viscerale (infarct mezenteric, infarct renal cu oligoanurie și insuficiență renală acută, infarct miocardic).

Colapsul sau șocul hemoragic se poate instala brusc prin perforarea hematomului disecant în esofag (hematemeză), în arborele bronșic (hemoptizie), în pleură (hemotorax) sau în sacul pericardic (tamponadă cardiacă). Acestea reprezintă complicații de o extremă gravitate, cu evoluție de obicei fatală.

Manifestările clinice ale disecției aortice trebuie diferențiate de alte afecțiuni, ce pot mima un tablou clinic asemănător: infarctul de miocard, insuficiența aortică acută fără disecție, anevrismul de aortă toracică nedisecant, afecțiuni dureroase musculoscheletale, pericardita, tumori mediastinale, angina instabilă.

TABELUL I

Diagnosticul diferențial clinic al disecției aortice acute

Simptome Semne obiective	*Disecție aortică acută*	*IMA*	*Insuficiență aortică acută*	*Anevrism aortic nedisecant*	*Pericardită acută*	*Tumoră mediastinală*
Durerea toracică	• Violentă • Debut brusc • Irad. sau localiz. intersca-pulovert., uneori abdominală	• intensă • debut progresiv • localizată în toracele ant. • irad. în brațe, gât post.	• variabil prezentă • intensit. mai redusă (endoc. ac. anevrism sinus Valsalva rupt)	• progresivă continuă când com-primă sau erodează structuri de vecină-tate (pere-te toracic)	• local. în toracele anterior • debut progresiv • accent. cu resp.	• progresivă persistentă în sd. de compresiune mediast. sau invazia pe-retelui toracic
Dispneea	• absentă (însoțește numai disecția cu insuf. AO ac. și IVS)	• frecvent prezentă (disf. VS)	• prezentă (disf. VS)	• rareori prezentă (compresie bronșică)	• absentă	• prezentă compresie bronșică
Insufi-ciența aortică	• prezentă în disecții proximale	• absentă	• prezentă	• prezentă în anevr. aortei as-cendent	• absentă	• absentă
Transpi-rații profuze	• prezente	• prezente	±	• absente	• absente	• absente
Hipotens. arterială	• frecvent prezentă	• frecvent prezentă	±	• absentă	• rareori prezentă (în tam-ponadă)	• absentă
Anomalii de puls (asimetric)	• prezente frecv.	• absente	• absente	• posibile (obst. ate-roscl. arte-rială)	• puls paradoxal (tampo-nadă)	• absente
Anemia	• prezentă	• absentă	• absentă (prezentă posibil în endocard. ac.)	• absentă	• absentă	• absentă
Manifest. neurolo-gice	• frecv. prezente (disecția crosei)	• de obicei absente (AVC aso-ciate IMA, hipoperf. cerebrală)	• absente	• absente	• absente	• posibile (meta-cerebr. edem cerebral compresiv)

DIAGNOSTIC ȘI EXPLORĂRI PARACLINICE

Electrocardiograma permite de obicei excluderea unui infarct miocardic acut; aspectul cvasinormal al ECG contrastând cu o durere toracică violentă este evocator de disecție aortică. ECG poate prezenta modificări de hipertrofie ventriculară stângă generate de o hipertensiune arterială veche.

În 5–10% din cazuri extinderea disecției pe una din arterele coronare poate genera modificări ECG sugestive de infarct miocardic acut inferior; în acest caz ECG nu permite excluderea disecției aortice.

Examenul radiologic toracic. Opacitatea aortică este anormală pe radiografia toracică de față în 80–90% din cazurile de disecție, dar o siluetă cardiacă normală nu exclude complet disecția. Dilatația aortei ascendente este indicată de bombarea umbrei sale pe marginea dreaptă a mediastinului. Dilatația butonului aortic și a aortei descendente sunt tipice pentru disecția distală. Mărirea umbrei aortice și lărgirea progresivă a mediastinului pe examene radiologice efectuate la câteva ore interval, neregularitatea conturului extern al aortei descendente, sunt sugestive de disecție.

Diagnosticul ecografic. În ultimii 10 ani *ecocardiografia transtoracică completată cu ecografia transesofagiană* au devenit explorarea de elecție în diagnosticul disecției aortice.

Pentru a obține acuratețe diagnostică maximă, *ecocardiografia trebuie să clarifice următoarele probleme* în fața unei suspiciuni de disecție aortică:

– prezența unei intime disecate – semnul cert de disecție aortică;

– extensia și tipul disecției;

– sediul orificiului de intrare (semn capital pentru chirurg și care permite diferențierea anevrismelor proximale ce sunt aproape exclusiv chirurgicale, de cele distale al căror prognostic este mai bun sub tratament medical);

– fluxul în cele două lumene aortice (cel adevărat și cel fals);

– dilatarea diferitelor segmente ale aortei;

– lezarea colateralelor (artere coronare, cervicale, renale etc.);

– afectarea funcției ventriculare stângi (prin eventuala disecție coronară);

– prezența unei colecții pericardice;

– prezența unei insuficiențe aortice;

– prezența hemotoraxului.

Ecocardiografia transtoracică necesită incidențe multiple: parasternale stângi și drepte, apicală, suprasternală, subcostală, abdominală.

Evidențierea intimei disecate este semnul cardinal al disecției și poate avea două aspecte: a) fie de voal intimal flotant, care separă lumenul adevărat de falsul lumen, creat de disecție între intimă și medie; lumenul adevărat este expansiv în sistolă; b) dedublarea peretelui aortic, pulsatil (fig. 2).

Examenul Doppler color este foarte util pentru precizarea orificiului de intrare (în falsul lumen) și a fluxului în cele două lumene.

Ecografia Doppler vasculară periferică completează examinarea aortei toracice precizând propagarea eventuală a disecției spre vasele mari (cerebrale, sau ale membrelor inferioare).

Global ecografia transtoracică are o sensibilitate de 60–75% și o specificitate de 85–95% în diagnosticul disecției aortice.



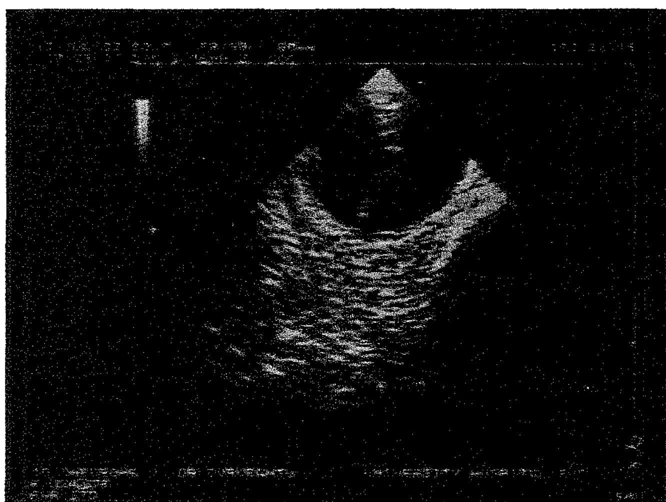


Fig. 2. – Disecție de aortă. Ecografie transesofagiană, plan transvers. Secțiuni la nivelul aortei descendente. Fald vizibil care separă lumenul fals de cel adevărat (fig. A și B) al segmentului respectiv de aortă.

TABELUL II

Semne ecocardiografice în disecția aortică acută

Ecografia transtoracică	(sensibilitate: 60–75%) (specificitate: 85–95%)
– prezența voalului intimal flotant – dedublarea peretelui aortic, pulsatil – evidențierea lumenului adevărat, pulsatil, separat prin voalul intimal de falsul lumen – prezența la Doppler color a regurgitației aortice – dimensiunile și funcția ventriculară stângă – prezența hemopericardului	
Ecografia transesofagiană	(sensibilitate: 99%) (specificitate: 98%)
– localizarea și extensia disecției aortice – orificiul de intrare în falsul lumen, la Doppler color – fluxul în falsul lumen – *determinarea gradului dilatației aortice* – funcția ventriculară stângă – evaluarea insuficienței aortice	
Ecografia vasculară periferică	
– propagarea disecției spre vasele mari (cerebrale, membre inferioare)	

Ecografia transesofagiană (TEE) poate fi efectuată în urgență, la patul bolnavului, sub supravegherea TA și monitorizare ECG.

Ecografia TEE permite identificarea corectă și explorarea cvasicompletă a disecției pe aorta toracică, evidențiind voalul intimal, extensia disecției, orificiul de intrare, falsul lumen, dilatația aortică, insuficiența aortică, prezența hemopericardului și evaluarea funcției ventriculare stângi. Precizarea prin Doppler color a orificiului de intrare este capitală pentru stabilirea tacticii chirurgicale.

Sensibilitatea TEE în diagnosticul disecțiilor aortice variază între 96 și 99%, permițând în multe cazuri intervenția chirurgicală fără aortografie. TEE permite supravegherea bolnavilor operați și evidențierea complicațiilor postoperatorii posibile. Comparativ cu explorarea angiografică, TEE prezintă o sensibilitate și o specificitate mai mare, în condițiile unui risc de explorare minim. Date actuale califică TEE drept explorarea cea mai sensibilă și mai specifică în diagnosticul disecțiilor aortice. Limitele metodei apar în diagnosticul disecțiilor distale.

TABELUL II bis

	Ecotransesofagiană	Angiografie
Sensibilitate	99%	88%
Specificitate	98%	94%

Tomografia computerizată cu substanță de contrast oferă informații corecte în definirea disecțiilor ascendente și descendente; dacă este posibilă identificarea unui fals lumen aortic, TC permite diferențierea disecției aortice de un anevrism aortic.

Angiografia cu substanță de contrast este necesară pentru identificarea corectă a extensiei disecției și a relației disecției cu principalele ramuri ale aortei, evaluarea severității insuficienței aortice și identificarea orificiului intimal și gradul de opacifiere a lumenului fals, deoarece există dovezi că prognosticul bolnavilor tratați medical este mai bun dacă la aortografie falsul lumen (între intimă și adventice) nu se opacifiază; acest fapt poate indica formarea unui trombus în falsul lumen, care poate determina creșterea rezistenței peretelui aortic disecat, la ruptură. Dacă se opacifiază în mod egal și concomitent atât lumenul adevărat, cât și falsul lumen aortic, este posibil ca aortografia să nu evidențieze disecția, deoarece filmul angiografic arată astfel aorta opacifiată în tot diametrul ei. Totuși, explorarea aortografică rămâne cea mai importantă în diagnosticul și evaluarea disecției, fiind bine tolerată chiar de bolnavi în stare critică.

Rezonanța magnetică nucleară permite identificarea leziunii intimale aproape la toți bolnavii și evidențierea tipului de disecție (proximală sau distală); metoda prezintă în plus avantajul că nu necesită administrarea de substanță de contrast.

Explorările de laborator nu sunt foarte utile pentru confirmarea diagnosticului de disecție. Anemia moderată poate apărea ca rezultat al sechestrării de sânge în falsul canal aortic; asociat poate exista leucocitoză polimorfonucleară și creșteri moderate ale LDH și bilirubinei, prin hemoliza sângelui sechestrat în canalul fals. GOT, GPT, CK și CK–MB sunt de obicei în limite normale.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Evoluția spontană a disecției se face adesea spre ruptură în pericard, pleura stângă, mediastin sau, mai rar, în spațiul retroperitoneal. Netratată, disecția aortică are o mortalitate foarte mare: mai mult de 1/4 din bolnavi decedează în primele 24 ore, 2/3 mor în primele 48 ore, 80% în prima lună și 90% în primul an.

Este posibilă și o evoluție spontană prelungită, de tip cronic; factorii care favorizează disecția cronică sunt reprezentați, în principal, de localizarea distală a leziunii intimale și de existența unui alt orificiu de ieșire din falsul lumen. Ulterior, însă pot apărea zone de disecție pe aortă, ca o consecință a fragilității crescute a mediei.

Prezența hipotensiunii arteriale (TA < 100 mmHg) indică ruptură aortică și prognostic imediat foarte grav. Spre deosebire de evoluția foarte severă a bolnavilor cu disecție proximală, bolnavii cu disecție distală (dincolo de istmul aortic) au șanse mai mari de supraviețuire (45% pot depăși primele 2 săptămâni). Rata mortalității bolnavilor cu disecție proximală și hipotensiune arterială se apropie de 100% în absența tratamentului, în timp ce mortalitatea în disecțiile distale este de aproximativ 50% după primele 2 săptămâni. Pacienții care depășesc primul an după disecția aortică pot avea o supraviețuire satisfăcătoare, *decesele tardive* fiind produse de accidente vasculare cerebrale, insuficiență aortică severă, ruptura unui anevrism aortic sacular complicând disecția sau de leziunile neurologice induse direct de disecție.

TRATAMENT

Scopul tratamentului este oprirea progresiunii disecției în peretele aortic, deoarece complicațiile letale nu apar din cauza leziunii intimale în sine, ci datorită evoluției disecției.

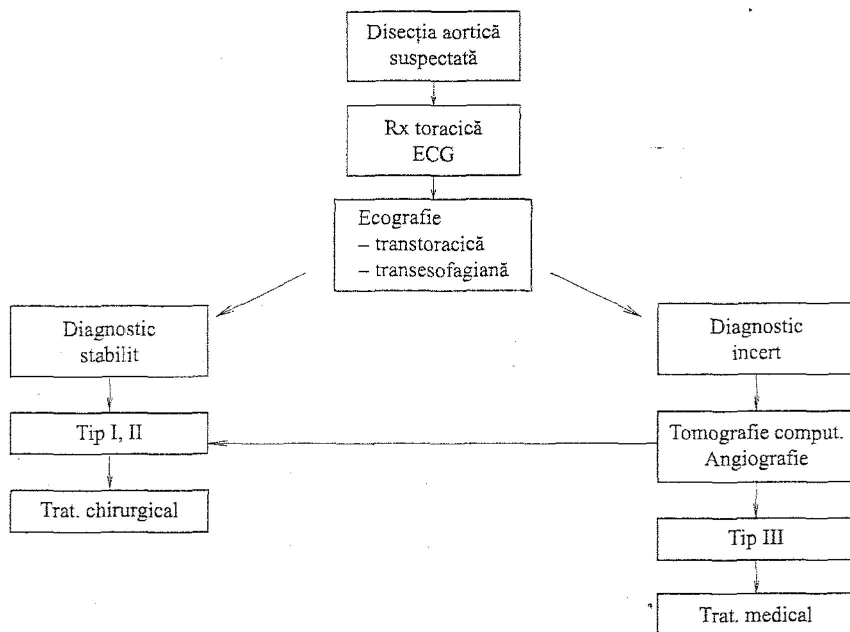
De Bakey și echipa sa au pus la punct la începutul anilor 50' tehnicile de terapie chirurgicală a disecției aortice, utilizate și în prezent.

Din momentul formulării suspiciunii de disecție până la definitivarea diagnosticului și la decizia de intervenție chirurgicală toți bolnavii trebuie să primească inițial tratament medical susținut. Ulterior, unii bolnavi cu disecție distală sau cu evoluție de tip cronic și care nu necesită intervenție chirurgicală, continuă tratamentul medical.

Terapia de urgență se instituie în toate cazurile de suspiciune de disecție, în condiții de monitorizare cardiovasculară, în unități de terapie intensivă cardiacă. Obiectivele terapiei inițiale sunt: 1) calmarea durerii; 2) reducerea presiunii arteriale sistolice, dacă bolnavul nu prezintă de la debut hipotensiune arterială; 3) diminuarea velocității ejecției ventriculare stângi, dv/dt, care se consideră că imprimă stresul maxim asupra peretelui aortic contribuind la geneza și propagarea disecției.

TABELUL III

Atitudinea diagnostică și terapeutică în fața unei disecții aortice



Reducerea presiunii arteriale până la nivelul minim necesar menținerii perfuziei adecvate organelor vitale se obține cu vasodilatatoare parenterale active: nitroprusiatul de sodiu în perfuzie i.v., 25–50 µg/min, fără a depăși 48 ore, pentru a evita toxicitatea prin compuși cianați și thyocianați. În absența unui răspuns satisfăcător terapeutic, sau dacă apar reacții adverse, se pot utiliza alte vasodilatatoare, parenterale: nitroglicerină, ganglioplegice (Trimethaphan), blocanți de calciu, eventual rezerpina, pentru menținerea TA sistolice între 100 și 120 mmHg. Reducerea dv/dt se obține prin administrarea de betablocante, la bolnavii care nu au insuficiență cardiacă necontrolată, bloc A–V, sau astm bronșic.

Ulterior, dacă disecția tinde să evolueze cronic, se continuă terapia orală cu betablocante și antihipertensive.

TABELUL IV

Terapia medicală în disecția aortică acută

Medicație	*Doze*
I. **Analgetice:**	
– morfina	10 mg
– petidina	100 mg
– metadona	7,5–10 mg
– pentazocina	30–60 mg
II. **Vasodilatatoare (reducere TA)**	
– nitroprusiat de Na	i.v. 25–50 µg/min (max. 48 ore)
– nitroglicerina	i.v. (20–100 µg/min)
Alte vasodilatatoare	
– trimethaphan	
– calciu-blocante	
– rezerpina	
III. Reducerea velocității ejecției VS (dv/dt)	
– Betablocante	
• propranolol	1–10 mg i.v.
• metoprolol	5–15 mg i.v.
• atenolol	5–10 mg i.v.

În acest timp bolnavul trebuie explorat rapid pentru confirmarea și evaluarea extensiei disecției prin examen radiologic, 2 DE și TEE și eventual prin arteriografie cu substanță de contrast. Angiografia este contraindicată dacă apare ruptură aortică, insuficiență aortică masivă, tamponadă cardiacă sau compromiterea unui organ vital. În aceste situații intervenția chirurgicală se va efectua de urgență pe baza diagnosticului de disecție formulat prin metode neinvazive (TEE).

Indicațiile de tratament chirurgical sau medical se iau după explorare, în raport cu sediul disecției, întinderea sa, starea heodinamicii și patologia asociată (tabelul V)

TABELUL V

Indicații pentru tratament chirurgical
(E. Braunwald)

1. Tratament de elecție în disecția acută proximală
2. Tratament pentru disecția distală complicată cu: – progresiune cu compromiterea unui organ vital – ruptura sau iminența de ruptură – insuficiență aortică (rar) – extensie retrogradă în aorta ascendentă – disecție în sindrom Marfan
Indicații pentru tratament medical conservator
1. Tratament de elecție pentru disecția distală necomplicată
2. Tratament pentru disecția stabilă, izolată a arcului aortic
3. Tratament de elecție pentru disecția cronică stabilă (>2 săptămâni)

Terapia chirurgicală dă rezultate net superioare tratamentului medical în disecțiile acute proximale, în timp ce în disecțiile distale necomplicate, bolnavii au o evoluție mai bună sub tratament medical față de cel chirurgical.

Intervenția chirurgicală constă în: excizia leziunii orificiale intimale, obliterarea falsului canal prin suturarea tunicilor disecate ale peretelui aortic, reconstrucția aortei cu sau fără implantarea unei proteze tubulare sau doar cu manșonarea unei disecții pe crosă (manșon de dacron). În disecțiile aortei ascendente este adesea necesară restaurarea funcționalității valvei aortice prin protezare valvulară.

Mortalitatea operatorie poate ajunge la 20% în clinicile chirurgicale cu mare tehnicitate. Supraviețuirea intraspitalicească postoperatorie este de 75% pentru disecțiile proximale tratate chirurgical și 80% pentru disecțiile distale tratate medical.

Supraviețuirea în spital în disecțiile cronice (care se prezintă la spital după 2 săptămâni de la debut) tratate fie medical, fie chirurgical, este de aproximativ 90%.

III. AORTITELE

Aortitele sunt boli ale peretelui aortic generate de afectarea acestuia printr-un proces inflamator. Inflamația poate fi de origine infecțioasă (de exemplu aortita luetică) sau neinfecțioasă (de exemplu boala Takayasu, aortita cu celule gigante, afectarea aortică în spondilita ankilopoietică etc.). Unele aortite se asociază în evoluție cu apariția de stenoze pe segmentele aortice afectate, fiind considerate *„aortite stenozate"* (Boala Takayasu).

Determinările aortice inflamatorii sunt tratate în volumul I (Capitolul „Vasculite").

AORTITA LUETICĂ

Luesul cardiovascular este o afecțiune rară în prezent. Complicațiile cardiovasculare apar în aproximativ 10% din cazurile de lues netratat, cu o latență medie de 10–25 ani de la infecția spirochetozică.

Există 4 categorii importante de leziuni cardiovasculare luetice:

– aortita luetică necomplicată, care debutează de obicei în luesul secundar;

– anevrismul aortic luetic, generat prin apariția țesutului cicatriceal după leziunile de aortită;

– valvulita aortică luetică cu insuficiență aortică;

– stenoza ostială coronariană luetică (coronarita ostială).

Aproximativ 1/3 din bolnavii cu aceste determinări sunt asimptomatici, aproximativ 1/2 au anevrism aortic semnificativ și 1/3 până la 1/2 au insuficiență aortică semnificativă.

Mult mai rar se întâlnesc alte determinări luetice cardiovasculare: afectarea aortică distală, miocardita și gomele miocardice luetice și arterita luetică pulmonară.

Morfopatologie. Leziunea elementară a luesului este reprezentată de vasculită (capilarită) și perivasculită, cu elemente plasmocitare și limfoide, leziuni ce pot fi regăsite în oricare din fazele bolii, dar în perioada primară și secundară ele se produc într-o măsură foarte mare pe vasele mici. Localizarea sifilisului pe vasele mari și cord apare numai în faza terțiară, cele mai grave fiind leziunile cardiace (miocardice și aortice).

Leziunile de aortită luetică se localizează predominent în porțiunea proximală a aortei, spre deosebire de cele aterosclerotice, mai frecvente pe aorta distală. Această localizare preferențială a infecției luetice ar putea fi explicată prin prezența de **vasa vasorum** în proporție mai mare și structura predominent elastică a peretelui aortei.

Macroscopic intima are aspect retractil, cicatriceal, ca o „coajă de copac"; în grosimea peretelui aortic se remarcă preponderența adventicei, mult îngroșată, iar în tunica medie există de asemenea cicatrici retractile. Leziunile luetice sunt deseori asociate cu leziuni aterosclerotice.

Microscopic leziunile debutează în adventice cu endarterită obliterantă pe **vasa vasorum**, ulterior leziunile se extind spre medie și intimă. Media este de obicei dezorganizată prin modificări care distrug parcelar țesutul elastic și fibrele musculare, înlocuindu-le cu țesut de granulație și cicatriceal, orientat radial de la adventice spre intimă. Se pot întâlni și gome luetice la nivelul mediei. Intima este afectată de leziuni de tip infiltrativ și proliferativ și capătă aspect perlat, cutat. Prin slăbirea structurii sale, peretele aortic proximal se dilată anevrismal și uneori leziunile se calcifică.

Extinderea infecției la rădăcina aortei determină *insuficiență aortică* prin dilatarea inelului valvular aortic și separarea comisurilor. Sifilisul nu determină niciodată o stenoză aortică pură. Leziunile de endocardită pot afecta ostiile coronariene, determinând *coronarită ostială.*

Manifestările clinice pot fi date de insuficiența aortică, de anevrismul aortic și de boala coronariană ostială, sau de combinația lor.

Pacienții cu *insuficiență aortică* sunt asimptomatici în faza incipientă a bolii, dar pe măsură ce se dilată ventriculul stâng, apar progresiv semnele de

insuficienţă ventriculară stângă, palpitaţiile şi *angina pectorală* (produsă şi de coronarita ostială luetică).

Anevrismul aortic luetic determină manifestări *compresive sau durere* (vezi capitolul („Anevrism aortic").

Examenul obiectiv relevă semnele clinice comune ale insuficienţei aortice; mai particular, suflul de regurgitaţie aortică poate fi auzit mai bine pe marginea dreaptă a sternului dacă există şi dilataţie importantă a rădăcinii aortice (ca în sindromul Marfan). Suflul de regurgitare aortică poate avea uneori timbru muzical şi dacă există calcificarea inelului aortic se asociază şi un suflu sistolic cu freamăt, în absenţa unei stenoze aortice semnificative. Se poate de asemenea ausculta şi clic ejecţional, datorat dilatării anevrismale a aortei ascendente sau zgomotul II clanguros. Elementele clinice de insuficienţă aortică sau anevrism se pot asocia cu semne complete sau incomplete de tabes sau alte determinări luetice (ex. ficat sclerogomos).

Diagnosticul se bazează pe date de istoric, pe elemente clinice şi pe *seroreacţiile pozitive* pentru lues (numai până la 30% au seroreacţii negative). La bolnavii seronegativi la testul VDRL se poate utiliza un test foarte specific şi sensibil, testul de absobţie a anticorpilor treponemali fluorescenţi (FTA–ABs).

Radiografia toracică evidenţiază dilataţia marcată de aortă ascendentă şi de ventricul stâng. Calcificările liniare ale peretelui aortei ascedente, deşi nu sunt specifice, se pot întâlni în lues şi sunt foarte marcate, mai ales proximal.

Ecografia identifică cu precizie gradul de dilataţie aortică, modificările valvelor aortice, dilataţia cavităţilor cardiace, severitatea regurgitaţiei aortice şi evaluează funcţia cardiacă.

Angiografia şi coronarografia demonstrează prezenţa anevrismului aortic, identifică stenozele coronariene şi precizează substratul anginei pectorale. Aceste explorări sunt foarte rar necesare în aortita luetică.

Tratament. Administrarea de Penicilină este obligatorie pentru sterilizarea infecţiei (benzatinpenicilină 2,4 mil.UI/săptămână, timp de 3 săptămâni sau la alergici, tetraciclină sau eritromicină 2 g/zi, 30 zile).

Profilaxia endocarditei infecţioase este indicată în prezenţa leziunilor valvulare aortice şi când există risc de bacteriemie.

Tratamentul chirurgical, cu protezare valvulară, este indicat pentru insuficienţa aortică importantă, cu manifestări de disfuncţie ventriculară stângă incipientă. Coronarita ostială se poate corecta prin *by-pass* aortocoronarian sau endarterectomie; anevrismul important de aortă ascendentă beneficiază de rezecţie şi înlocuire cu proteză tubulară artificială (vezi indicaţiile chirurgicale în anevrismele aortei).

Prezenţa leziunilor bacilare asociate la examenul radiologic pulmonar poate orienta diagnosticul spre infecţie tuberculoasă a peretelui aortic.

Localizarea anevrismului suspectat se stabileşte ecografic, angiografic sau la CT.

Evoluţia anevrismelor infectate este spre subţierea şi eventual ruptura peretelui aortic; această progresiune este mai frecventă în infecţiile cu germeni gramnegativi.

Tratamentul este totdeauna chirurgical, şi constă în rezecţia segmentului aortic infectat, combinată cu tratament antibiotic sau chimioterapie tuberculostatică.

ECTAZIA ANULOAORTICĂ

Afecțiunea descrisă prima dată în 1961 este definită ca dilatația idiopatică a aortei ascendente și inelului aortic, cu apariția regurgitației valvulare aortice (insuficiență aortică izolată).

Etiopatogenie. Substratul morfologic al dilatării progresive a aortei ascendente este constituit de necroza chistică a tunicii medii a aortei, leziune degenerativă produsă de o anomalie condiționată genetic a colagenului. Unii pacienți au tablou clinic complet de sindrom Marfan, dar majoritatea (25–50%) prezintă forme fruste, incomplete ale sindromului Marfan. Mai există o categorie de pacienți la care necroza chistică nu are o cauză evidentă.

Mecanismul producerii regurgitării aortice este dilatarea inelului aortic și aortei ascendente, ceea ce face imposibilă coaptarea și închiderea completă a sigmoidelor aortice în diastolă. În timp, peretele slăbit al aortei poate suferi și disecție, care agravează brusc insuficiența aortică.

Manifestări clinice. Boala predomină la bărbați. Pacienții cu sindrom Marfan tipic sunt relativ tineri; cei fără manifestări tipice de sindrom Marfan, devin simptomatici mai târziu, după 40 de ani.

Afecțiunea poate evolua lent sau poate avea o progresiune rapidă a simptomelor, precedate de un debut acut, cu dureri toracice și insuficiență aortică severă, agravată prin disecția aortei ectaziate.

Examenul obiectiv poate evidenția pulsații ample ale aortei dilatate în spațiile 2 și 3 intercostale drepte în apnee postexpiratorie; în rest există manifestări clinice de insuficiență aortică, care au particular localizarea predominent parasternal drept a suflului diastolic.

Explorări paraclinice. *Examenul radiologic* toracic evidențiază dilatația marcată a rădăcinii aortice și aortei ascendente și mărirea ventriculului stâng, proporțională cu severitatea și vechimea insuficienței aortice. De obicei lipsesc calcificările valvei și aortei dilatate.

Ecografia trastoracală și *transesofagiană* și *tomografia computerizată* precizează prezența și severitatea dilatației aortei ascendente (poate ajunge până la un diametru de 15 cm).

Angiografia cu substanță de contrast evidențiază dilatația imensă și gradul regurgitației aortice, ca și dimensiunile ventriculului stâng.

Pacienții cu sindrom Marfan pot prezenta și dilatație anevrismală de sinus Valsalva.

Tratament. În caz de insuficiență aortică severă și de apariție a manifestărilor de insuficiență ventriculară stângă sau când aorta ascendentă și ventriculul stâng se dilată progresiv, este necesară corecția chirurgicală a leziunilor; de regulă se realizează rezecția aortei ascendente și înlocuirea aortei lezate cu un tub-proteză de dacron sau teflon și protezarea valvei aortice. Acest tip de reconstrucție necesită reimplantarea arterelor coronare. Supraviețuirea la 5 și 10 ani este de 77%, respectiv 57% pentru bolnavii operați. La pacienții cu sindrom Marfan se recomandă intervenția chirurgicală când diametrul aortei ascendente depășește 6 cm.

IV. BOALA OCLUZIVĂ A AORTEI ŞI VASELOR MARI

Ocluzia cronică în teritoriul aortei şi vaselor mari este generată în peste 90% din cazuri de ateroscleroză. Leziunile aterosclerotice sunt localizate cu predilecţie la emergenţa şi bifurcaţia arterelor; astfel, boala ocluzivă afectează în principal vasele mari care emerg din aortă.

Într-o proporţie mult mai redusă boala ocluzivă cronică poate fi produsă de afectarea prin aortite şi arterite (Takayasu, lues, arterita cu celule gigante), obstrucţie neoplazică şi traumatisme.

BOALA OCLUZIVĂ CRONICĂ A VASELOR ARCULUI AORTIC

Leziunile aterosclerotice, care determină cel mai frecvent obstrucţia acestor vase, sunt localizate în special la originea lor şi la bifurcaţia arterelor carotide comune. Artera subclavie stângă este localizarea cea mai frecventă a leziunilor ateromatoase. Obiectiv - mai mult de jumătate din pacienţi au sufluri sistolice, pe carotida internă (nepalpabilă) în regiunea subangulomandibulară. Explorarea diagnostică se face prin examen Doppler vascular, electroencefalogramă şi arteriografie, de câte ori se estimează posibilitatea unei corecţii chirurgicale.

Boala ocluzivă a vaselor arcului aortic are indicaţie chirurgicală când segmentele distale ale vasului la nivel cervical sunt permeabile. Ocluzia proximală (la emergenţă) se tratează cel mai bine prin *by-pass* între aortă şi segmentul distal al vasului cu rezultate foarte bune.

Ocluzia distală, la bifurcaţia aortei se poate corecta prin endarterectomie, intervenţie care creşte calibrul vasului obstruat.

OBSTRUCŢIA CRONICĂ AORTOILIACĂ (sindromul Leriche)

Cauza cea mai frecventă a ocluziei cronice a aortei terminale şi arterelor iliace o constituie *ateromatoza bifurcaţiei aortice cu tromboză supraadăugată.*

Manifestările clinice ischemice cu evoluţie cronică, de luni sau ani, au fost descrise prima dată de Leriche în 1923.

Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi decât femeile, predominent din decada a 5-a de viaţă.

Semne clinice, evoluţie, complicaţii. *Durerea cu caracter de crampă* (claudicaţia) la efort, resimţită în coapse şi regiunea fesieră şi ameliorată în repaus este caracteristică. Se poate asocia şi claudicaţie, în molet şi impotenţă sexuală. La examenul fizic se constată absenţa pulsului femural bilateral, prezenţa de sufluri audibile în regiunea inghinală, adesea diminuarea temperaturii cutanate şi a pilozităţii, atrofie cutanată şi musculară în membrele inferioare; gangrena se întâlneşte foarte rar în obstrucţia cronică aortoiliacă.

Evoluţia este cronică, cu progresiunea simptomelor, dar boala poate avea perioade de agravare bruscă a manifestărilor ischemice prin extensia trombozei şi ocluzia de vase colaterale. O complicaţie gravă, letală este trombozarea arterelor renale prin extensia proximală, a trombozei de la bifurcaţia aortei.

Decesul survine în majoritatea cazurilor prin complicațiile aterosclerozei cerebrale și coronariene. Ocluzia cronică completă sau parțială aortoiliacă se poate asocia și cu boală ocluzivă cronică femuropoplitee.

Tratament. *Corecția chirurgicală* se efectuează prin *by-pass* cu grefă de dacron, atașată proximal la aorta neobstruată și distal pe arterele iliace externe sau femurale comune (acolo unde vasele sunt permeabile). Când se asociază boala obstructivă femuropoplitee se poate încerca și *by-pass* în regiunea poplitee.

Rezultatele *by-pass*-ului aortoiliac sunt foarte bune, cu menținerea permeabilității grefei pe termen lung.

Angioplastia transluminală în ocluzia aortoiliacă poate fi utilizată doar în situații speciale (segmente scurte de ocluzie).

CAPITOLUL XXVII

BOLILE ARTERELOR PERIFERICE

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. DOINA DIMULESCU

Bolile arterelor periferice constituie un capitol important de patologie cardiovasculară, datorită incidenței lor ridicate și problemelor complexe de diagnostic și terapie pe care le ridică. Afectarea vaselor periferice se produce în peste 90% din cazuri, în cadrul aterosclerozei sistemice, care poate realiza un tablou de ischemie arterială cronică sau acută. Arteriopatiile neaterosclerotice (trombangeita obliterană, arterita temporală și alte arterite) sunt afecțiuni relativ rare, uneori greu de deosebit de arteriopatiile aterosclerotice. Obstrucția arterială acută – prin embolie sau tromboză – reprezintă o urgență vasculară majoră. Bolile arteriale vasospastice reprezintă un grup de afecțiuni relativ frecvente, uneori la limită între patologia vasculară și cea sistemică. Anevrismele arterelor periferice, sindromul defileului toracic se întâlnesc mai mult în serviciile chirurgicale și constituie un capitol separat de patologie chirurgicală.

Indiferent de tipul arteriopatiei periferice, prezența lor obligă la o colaborare strânsă între internist, cardiolog, chirurg cardiovascular pentru identificarea soluțiilor terapeutice cele mai potrivite.

I. ARTERIOPATIA OBLITERANTĂ CRONICĂ A MEMBRELOR INFERIOARE

Definiție. Arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare se definește ca o afecțiune arterială obstructivă care determină reducerea progresivă a lumenului vascular și a fluxului sanguin spre membre; cauza cea mai frecventă este ateroscleroza, de unde și denumirea de arteriopatie aterosclerotică.

Epidemiologie. Prevalența arteriopatiei obliterante simptomatice se situează între 1 și 1,5% la bărbații sub 50 de ani și crește la 5% la bărbații vârstnici. La femei prevalența este doar cu puțin mai redusă decât la bărbații de aceeași vârstă, dar boala pare a evolua mai puțin sever. Incidența anuală a ischemiei critice, echivalente stadiilor III și IV Fontaine, este estimată între 500 și 1 000 la un milion de locuitori.

MORFOPATOLOGIE. FIZIOPATOLOGIE

Cauza cea mai frecventă a arteriopatiilor obliterante *este ateroscleroza;* determinările vasculare periferice se însoțesc de obicei și de afectare vasculară în alte teritorii.

Leziunile aterosclerotice sunt formate prin asocierea de scleroză (îngroșare fibroasă) și depozite lipidice (aterom) în focare (plăci) localizate la nivelul intimei arterelor de calibru mediu și mare. Localizarea cea mai frecventă a aterosclerozei este pe aorta abdominală infrarenală, originea arterelor iliace primitive și externe și arterelor hipogastrice, bifurcația arterei femurale, joncțiunea femuro-poplitee și segmentele inițiale ale arterelor gambei (tibiala anterioară, posterioară și peroniera). Sub treimea superioară a gambei, leziunile aterosclerotice sunt rare și lipsesc la nivelul arterelor piciorului. Ateroscleroza afectează deci segmentele proximale ale arborelui arterial al membrelor inferioare, respectând porțiunile sale distale.

Plăcile aterosclerotice produc obstrucția arterială în două moduri: cel mai frecvent prin creșterea volumului plăcii de aterom care îngustează progresiv lumenul vascular, sau mai rar, prin embolii din placa de aterom. Ruptura plăcii este fenomenul crucial în ambele situații.

a) **Progresiunea plăcii** se produce prin două fenomene distincte: primul, mai lent, este acumularea progresivă de lipide și țesut fibros în intima arterială; al doilea mod de progresiune este brusc și neregulat și se produce prin ruptura plăcii urmată de tromboză (și, facultativ, hematom) fără ocluzie, apoi cicatrizarea. Acest al doilea mecanism explică puseele evolutive ce se observă la examenul radiologic repetat, la nivelul unor plăci ateromatoase. Asemenea momente de instabilitate a plăcii și care influențează intens evoluția aterosclerozei, sunt imprevizibile.

b) **Ruptura plăcii.** Nucleul lipidic înconjurat de aria de fibroză își poate pierde stabilitatea și se fisurează; ruperea învelișului fibros pune în contact structurile profunde ale plăcii cu fluxul sanguin din lumenul arterial putând astfel rezulta mici embolii colesterolice sau ateromatoase, hematom parietal (prin disecția localizată și pătrunderea sângelui în breșa intimală) și/sau formarea unui trombus inițial alb, apoi roșu sau mixt. Evoluția trombusului format

la nivelul unei plăci fracturate este variabilă: 1. trombusul se poate detaşa parţial sau total şi emboliza distal, determinând ocluzie acută în aval; 2. prin suprapunere succesivă de straturi fibrinocruorice se produce ocluzia acută trombotică a arterei la nivelul plăcii fracturate, la care mai pot contribui hematomul din placă şi spasmul peretului arterial; 3. dacă nu s-a produs ocluzia acută prin tromboză, trombusul şi hematomul din placă se pot stabiliza, apoi se organizează; masa hematomului este încorporată în substanţa plăcii, care prin cicatrizare îşi măreşte astfel volumul.

Nu se cunosc cauzele rupturii plăcii, dar ele par multiple. Fenomenul este similar cu cel din sindroamele coronariene acute (vezi „Angina instabilă"). Indiferent care este mecanismul de creştere a plăcilor ateromatoase, rezultatul este obstrucţia sau stenoza arterială.

Două fenomene naturale tind să reducă efectul plăcii asupra fluxului sanguin: remodelarea vasculară şi dezvoltarea circulaţiei colaterale. *Remodelarea arterială* interesează peretele sănătos al inelului arterial, a cărui dilataţie progresivă permite o compensare geometrică a expansiunii focale a plăcii, la care se adaugă subţierea progresivă a tunicii medii subiacente plăcii de aterom. Astfel, plăcile de aterom rămân mult timp nedecelabile la Doppler şi invizibile la arteriografie. Când remodelarea este depăşită ca mecanism compensator, stenoza arterială devine evidentă şi determină reducerea fluxului sanguin. Al doilea mecanism de protecţie fiziologică stimulat de ischemie, constă în *dezvoltarea unei reţele de vase colaterale* (prin angiogeneză şi dilatarea micilor anastomoze vasculare existente) între regiunile pre- şi poststenotice ale arterei. Capacitatea de compensare prin circulaţia colaterală este cu atât mai bună cu cât stenoza este situată mai proximal pe axul vasului.

Calitatea şi eficacitatea circulaţiei colaterale reprezintă elementele cele mai importante în evoluţia şi prognosticul funcţional al arteriopatiilor obliterante. Dacă circulaţia colaterală este eficientă, stenozele arteriale strânse pot rămâne asimptomatice mult timp, în timp ce în ocluzia arterială acută, absenţa oricărei circulaţii colaterale determină apariţia manifestărilor de ischemie arterială acută gravă. Uneori, dezvoltarea rapidă a unei reţele colaterale permite ameliorarea spontană a ischemiei acute, dar acest tip de compensare prin colaterale este imprevizibil.

În arteriopatiile obliterante cronice dezvoltarea circulaţiei colaterale compensează incomplet reducerea fluxului prin obstrucţie şi ca urmare, apar *simptomele de ischemie* exprimate clinic prin claudicaţie intermitentă. Apariţia claudicaţiei este condiţionată de mai mulţi factori: severitatea stenozei arteriale, numărul şi topografia stenozelor (supraetajate), rapiditatea dezvoltării stenozelor şi capacitatea funcţională a reţelei de vase colaterale.

În timpul efortului debitul sanguin creşte în mod normal în membrele inferioare de 10–20 de ori. Când există o stenoză „critică" (ce oblitereaza peste 50–70% din lumenul vascular împiedicând creşterea debitului), la efort apare un gradient transstenotic important de presiune; sub nivelul stenozei presiunea în vas scade, în condiţiile vasodilataţiei produse de efort. Când presiunea din lumenul arterei, distal de obstrucţie, scade sub nivelul presiunii din masa musculară a membrului inferior, aportul de sânge la muşchiul în efort scade marcat; se produce atunci durerea ischemică tipică – claudicaţia – care încetează după oprirea efortului, când se corectează datoria de oxigen a ţesuturilor musculare ischemice. Furtul arterial la nivelul circulaţiei din membre este un

alt mecanism care agravează manifestările ischemice; de exemplu sub tratament cu vasodilatatoare, care reduc presiunea în țesuturile neischemice, este favorizat fluxul de sânge către aceste zone și se reduce suplimentar fluxul prin arterele stenozate.

Progresiunea simptomelor date de ischemia arterială cronică se face prin creșterea stenozelor ateromatoase sau brusc prin apariția complicațiilor la nivelul plăcilor de aterom, prin embolizări distale de fragmente din plăcile de aterom sau prin obstrucția vaselor colaterale.

TABLOU CLINIC

Pacienții pot fi asimptomatici perioade îndelungate de timp la începutul bolii, mai ales dacă sunt sedentari; pe măsură ce obstrucția arterială se agravează și se depășește capacitatea de compensare a deficitului de debit prin circulație colaterală, apare durerea ischemică.

Claudicația intermitentă reprezintă un simptom cardinal în arteriopatiile periferice. Durerea (claudicația) este resimțită ca o crampă musculară, cel mai frecvent în molet, ce apare la efort, în timpul mersului și dispare la scurt timp după oprirea efortului. Acest simptom este caracteristic pentru ischemia arterială cronică. Durerea poate fi resimțită și în coapsă sau regiunea fesieră, în prezența obstrucției arteriale înalte. În obstrucțiile arteriale distale durerile pot fi localizate în regiunea plantară (în special în trombangeita obliterantă și, uneori, în diabet).

Localizarea durerii permite aprecierea sediului stenozei arteriale: durerea în molet apare când este obstruată artera femurală superficială sau poplitee; durerea în coapsă și molet – în ocluzia cronică iliofemurală, iar durerea în regiunea fesieră și în șold – în obstrucția înaltă, aortoiliacă și ocluzia arterei hipogastrice.

Pacienții mai vârstnici au mai des dureri atipice (amorțeli, furnicături, senzația de răceală la nivelul membrelor), în timp ce pacienții mai tineri au mai frecvent claudicație tipică.

Claudicația intermitentă este relativ stabilă pe o perioadă mai lungă de timp; aproximativ 80% din bolnavi sunt stabili în medie 2,5 ani, acest fapt semnificând apariția durerii la același efort (la aceeași distanță de mers).

Unii bolnavi, cu obstrucție arterială severă și capacitate de efort foarte limitată, acuză la mers în afara durerii, parestezii și senzație de răceală a membrului inferior afectat.

Pentru a evalua clinic severitatea bolii și a aprecia evoluția sa, se măsoară distanța de mers până la apariția durerii – indice de claudicație. Aceasta poate fi măsurată și în condiții standard de mers cu viteză de 3,2 km/oră, pe covorul rulant în pantă de 10%.

Asocierea deficitului sexual, absența pulsului arterial femural bilateral și atrofia musculară bilaterală a membrelor inferioare caracterizează ocluzia aortoiliacă completă cronică – sindromul Leriche.

Durerea în repaus exprimă progresiunea către un stadiu avansat de obstrucție arterială. Durerea este mai vie noaptea, debutează distal, la nivelul piciorului și degetelor și se atenuează inițial prin menținerea membrelor infe-

rioare atârnate la marginea patului; ulterior durerea devine permanentă și intensă, impiedicând bolnavul să se odihnească și necesitând uneori narcotice pentru calmare. Durerea este constantă și poate determina în timp reducerea apetitului și slăbire. În această etapă a bolii apar modificări tegumentare și ulterior ulcere ischemice și gangrenă a extremităților.

Examenul general. Examenul fizic general trebuie să precizeze existența altor determinări aterosclerotice: cerebrale, coronariene sau viscerale. Este necesară măsurarea TA la ambele membre superioare; decelarea unor diferențe importante poate revela coarctație de aortă ignorată, asociată cu stenoză de arteră subclavie, anevrism disecant de aortă sau obstrucții aterosclerotice pe arterele membrelor superioare.

Examenul tegumentelor. La inspecție se pot observa xantoame sugestive de dislipidemie; hemangioamele cutanate pot însoți fistule arteriovenoase pulmonare; mici leziuni peteșiale pot indica microembolii plachetare, colesterolice, sau cu fragmente din plăci de aterom.

Examenul tegumentelor evidențiază temperatură cutanată mai redusă și paloare tegumentară la nivelul membrului ischemic, asociate de obicei cu durerea de repaus. Temperatura cutanată locală poate indica măsura în care circulația colaterală furnizează flux sanguin distal de obstrucția vasculară.

Tulburările trofice cutanate: pilozitate redusă, unghii îngroșate și fisurate, atrofie subcutanată, mici peteșii – sunt de asemenea prezente în ischemia de repaus, asociate deseori cu atrofii musculare și edeme de stază ale gambelor.

Ulcerele ischemice însoțesc tipic ischemia nocturnă; ele au margini neregulate, sunt dureroase și sunt localizate de obicei pe fața dorsală a piciorului, dar și pretibial. Fundul ulcerației conține țesut de granulație cenușiu, iar tegumentele înconjurătoare sunt palide și marmorate, cu semne de ischemie cronică. Ulcerele ischemice diferă de ulcerele de stază, localizate de obicei perimaleolar și înconjurate de dermatită de stază asociată cu insuficiență venoasă cronică. De asemenea ulcerele ischemice diferă de ulcerele neurotrofice din diabetul zaharat; acestea apar în zonele de presiune – plantar de obicei, sunt nedureroase și însoțesc neuropatia diabetică. Ulcerațiile cutanate pot apărea spontan sau după traumatisme minime, sau după infecție locală. Uneori există ulcere cutanate de etiologie mixtă, arterială și venoasă.

Leziunile vasculare avansate, cu ischemie tisulară severă caracterizează stadiile III și IV ale clasificării Fontaine.

Examenul arterelor. Diminuarea sau dispariția pulsului arterial poate fi singurul semn obiectiv la bolnavii cu claudicație intermitentă. Absența pulsului numai la arterele pedioase poate fi doar o anomalie de dezvoltare. Trebuie precizat sediul cel mai proximal de unde încep pulsațiile arteriale sau acestea sunt evident mai slabe. Palparea arterelor periferice și pulsatilității lor trebuie efectuată simetric și trebuie completată cu palparea aortei abdominale în regiunile explorabile clinic.

Auscultația arterelor poate evidenția sufluri ce atestă turbulența fluxului, produsă de stenozele arteriale; ea orientează explorarea Doppler. Determinarea presiunii arteriale cu un stetoscop Doppler permite stabilirea indexului presiunii arteriale sistolice la gleznă față de cea brahială; valoarea normală este 1, iar valori sub 0,7 sunt net patologice. Durerea ischemică de repaus se asociază cu scăderea presiunii sistolice la gleznă sub 30% din cea brahială.

Testul Buerger – constă în ridicarea la 60–75° a piciorului, din poziția de decubit dorsal și efectuarea de mișcări în articulațiile gleznei și degetelor până la apariția oboselii. Când există flux sanguin deficitar într-un membru, piciorul devine intens palid, iar venele de pe fața dorsală a piciorului se colabează.

Testul Strandness evaluează cinetica de recuperare a presiunii arteriale la gleznă după un efort standard (mers pe covorul rulant). Dacă la mers apare durere ischemică și presiunea sistolică la gleznă diminuă sau devine imprenabilă, există ischemie arterială; intensitatea ischemiei poate fi determinată prin măsurarea timpului de recuperare a presiunii sistolice la gleznă.

Determinarea presiunii sistolice la degetul I al piciorului cu sondă Doppler permite evaluarea ischemiei critice – la presiune sub 30 mmHg.

O probă clinică simplă o constituie aspectul membrului ischemic la ridicarea la 30° deasupra planului orizontal: accentuarea palorii tegumentare este urmată de colorație roșu-violacee în ortostatism. Timpul de umplere capilară și venoasă sunt de asemenea întârziate la membrul ischemic.

În raport cu severitatea simptomelor și semnelor clinice obiective **clasificarea Leriche–Fontaine** împarte bolnavii cu arteriopatie obliterantă în 4 stadii:

Stadiul I – Absența oricărui simptom de ischemie; singurul semn de boală este obstrucția vasculară diagnosticată clinic sau prin metode de explorare.

Stadiul II - Ischemie de efort cu claudicație intermitentă

II a – Claudicație la peste 200 m de mers

II b – Claudicație la mai puțin de 200 m de mers

Stadiul III – Ischemie de repaus: dureri în decubit

Stadiul IV – Ischemie de repaus: dureri în decubit și tulburări trofice cutanate cu ulcerații, necroză, gangrenă la vârful degetelor sau picior.

Această clasificare, deși avantajoasă prin simplitatea sa, este însă relativ imprecisă, necesitând a fi completată cu date de explorare.

TABELUL I

Evaluarea clinică a pacientului cu arteriopatie obliterantă

1. Pentru a determina presiunea de perfuzie sistolică:
   - pacientul ridică membrul inferior la 60–70°; se observă culoarea și temperatura;
   - pacientul execută 20-30 mișcări de flexie-extensie a gleznei: se observă temperatura și culoarea.

   Răceala și paloarea tegumentară după aceste manevre indică obstrucție arterială.

2. Pentru a determina severitatea obstrucției:
   - pacientul se așază apoi la marginea patului, balansându-și picioarele: se observă timpul în care se recolorează picioarele și se umplu venele pe fața dorsală a piciorului.

   Normal: – recolorarea în 10 s
   – timpul de umplere venoasă în 15 s

   Obstrucție moderată: – recolorarea în 25–30 s

   Obstrucție severă: – recolorarea și umplerea venoasă peste 40 s

TABELUL II

Modificări tipice la examenul clinic al pacientului cu ischemie a membrelor inferioare

Simptome	*Puls arterial*	*Nutriție*	*Presiune la gleznă (Doppler)*
Claudicație intermitentă ușoară	Normal sau absent în repaus	Normală	Normală sau redusă la efort
Claudicație intermitentă moderată severă	Diminuat sau absent în repaus Redus la efort	Normală sau ușor anormală	Diminuată în repaus Redusă la efort (index 0,6–0,9) *
Durere în repaus	Absent	Slabă (tegumente reci, uscate, roșii-violacee)	Redusă (index: 0,3–0,5) *
Ulcere sau gangrenă	Absent	Slabă	Minim (index 0–0,4) *

• Indexul este raportul între presiunea sistolică la gleznă față de presiunea sistolică brahială.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul Doppler poate determina variațiile vitezei de scurgere a sângelui în arteră, sub forma unei curbe. Analiza curbelor permite diagnosticul de ocluzie arterială și precizarea gradului de stenoză arterială, atunci când este asociată analiza spectrală a semnalului ultrasonic. Este posibilă localizarea stenozei cu o apreciere calitativă a consecințelor funcționale. În caz de obstrucție femuro-poplitee examenul Doppler evaluează importanța circulației colaterale. Dacă leziunile sunt supraetajate, se poate determina leziunea cu consecințele hemodinamice cele mai importante.

Ecografia vasculară vizualizează leziunile anatomice și permite precizarea naturii și distribuției lor. Se descriu 3 tipuri principale de leziuni obstructive arteriale: încărcarea aterosclerotică fibro-calcară, leziuni anevrismale și obstrucție arterială pe perete vascular indemn.

Explorarea cu sondă Doppler pulsat combinată cu ecografia arterială permit o explorare precisă a fluxului sanguin vascular.

Ecografia Doppler color permite vizualizarea leziunilor mai puțin ecogene (ateroscleroza fără calcificări, fibroză, trombus parietal). Localizarea rapidă a zonelor de turbulență permite identificarea stenozelor semnificative, detectarea trombilor parietali sau ocluzivi la nivelul anevrismelor.

Ecografia intravasculară este singura tehnică ce permite vizualizarea peretelui endovascular; se utilizează în cursul intervențiilor endoarteriale percutanate.

Tomodensimetria (TC) este limitată mai ales la explorarea aortei, în special în diagnosticul anevrismelor și disecției aortice.

Rezonanța magnetică nucleară permite realizarea unei angiografii fără substanță de contrast; costul excesiv face greu abordabilă această tehnică în prezent.

Angiografia cu substanță de contrast este o explorare invazivă, rezervată bolnavilor cu ischemie de efort pentru care se estimează necesitatea unei intervenții de revascularizare și bolnavilor cu ischemie de repaus.

Angiografia rămâne metoda de referință pentru explorarea morfologică, permițând evaluarea severității și topografiei obstrucției vasculare, starea patului arterial distal și a circulației colaterale și stabilirea tipului de intervenție de revascularizare.

Tipurile de leziuni arteriale evidențiate arteriografic sunt cel mai frecvent stenoze sau obstrucții complete. Stenozele arteriale aterosclerotice apar mai frecvent la bifurcația arterelor mari sau la emergența arterelor; ele pot afecta segmente arteriale scurte sau pot fi întinse, supraetajate. Obstrucțiile arteriale complete se pot datora trombozei pe stenoze aterosclerotice. De asemenea la examenul arteriografic, se pot evidenția anevrisme arteriale. Starea patului vascular distal de stenoza arterială este foarte importantă pentru a evalua posibilitatea chirurgiei de *by-pass* arterial.

Caracterul invaziv al arteriografiei aduce și riscuri (hematom la locul de puncție, disecție arterială prin cateter, mobilizarea și embolizarea de material ateromatos, reacții alergice la substanța iodată, insuficiență renală acută).

Determinarea presiunii parțiale a O_2 în țesuturi, prin transductor transcutanat (normal 70 ± 10 mmHg) poate evidenția ischemia permanentă tisulară. Valori sub 30 mmHgO_2 sunt expresia ischemiei critice; sub 10 mmHg este compromisă definitiv viabilitatea membrului ischemic. Valorile presiunii tisulare a O_2 sunt importante dacă se exclud cauze sistemice de hipoxemie.

Explorarea paraclinică trebuie completată cu investigarea factorilor de risc metabolici pentru ateroscleroză: diabet zaharat, dislipidemii. De asemenea sunt necesare explorări paraclinice (ECG, ecografie, examen Doppler pe carotide, explorarea funcției renale) pentru identificarea altor determinări aterosclerotice: coronariene, cerebrale, menzenterice. Evaluarea severității HTA, frecvent asociată, este obligatorie pentru stabilirea conduitei terapeutice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de arteriopatie obliterantă aterosclerotică se bazează pe descrierea simptomelor – claudicație importantă, durere de repaus și evidențierea lipsei pulsațiilor arteriale în teritoriile afectate, la care se asociază prezența semnelor obiective de ischemie tisulară. Diagnosticul trebuie completat cu aprecierea stadiului arteriopatiei, a topografiei leziunii stenozante și a precizării reversibilității leziunilor tisulare.

Diagnostic diferențial. Etiologia obstrucțiilor vasculare ale membrelor inferioare este în cea mai mare parte aterosclerotică, în special la adulții peste 50 ani. Pentru etiologia aterosclerotică pledează, în afara factorilor de risc major pentru ateroscleroză, prezența cardiopatiei ischemice, alte localizări atero-

scleroase semnificative (carotidiene, accidente vasculare cerebrale etc). Alte etiologii ale obstrucţiilor vasculare periferice includ: arterite inflamatorii (boala Buerger, boala Takayasu), boli congenitale şi metabolice *(psudoxantoma elasticum)*, leziuni congenitale (coarctaţia de aortă), arterita de iradiere. O parte din aceste afecţiuni pot fi identificate prin examenul general al bolnavului.

TABELUL III

Elemente de diagnostic diferenţial în principalele arteriopatii obstructive
(reprodus după E. Apetrei)

Elemente de diagnostic diferenţial	*Trombangeita obliterantă*	*Arteriopatiile aterosclerotice*	*Tromboza arterială simplă*
Vârsta de debut a simptomelor	de obicei sub 40 ani	de obicei peste 40 ani	de obicei sub 40 ani
Tromboflebite superficiale nevaricoase	prezente	absente	absente
Calcificarea arterelor afectate	absentă	prezentă frecvent	absentă
Diabet zaharat	de obicei absent	prezent (aprox. 20% din cazuri)	de obicei absent
Hipercolesterolemie	rară	prezent la aprox. 40% din bolnavii sub 60 ani	rară
Sufluri pe artere şi aortă	absente	prezente la aprox. 25% din bolnavi	rară
Manifestări ischemice la membrele superioare	prezente frecvent (45%)	absente	rare
Ocluzia acută a arterei femurale sau iliace	rară	prezentă la aprox. 20% din bolnavi	la majoritatea cazurilor
Prezenţa semnelor clinice	rară	frecventă; (aprox. 50% din cazurile cu debut periferic al aterosclerozei)	absentă (dar peste 70% au FA, dilataţie AS)
Antecedente eredocolaterale de HTA, DZ, ateroscleroză, obezitate	rară	frecventă (aprox. 50%)	rară

Diagnosticul diferenţial al claudicaţiei. Claudicaţia de origine arterială este de obicei destul de tipică pentru a putea elimina alte cauze de durere. Claudicaţia intermitentă trebuie diferenţiată de:

– durerile din regiunea fesieră şi a coapsei produse de sciatică; acestea sunt accentuate de manevrele de elongaţie, persistă în repaus sau noaptea şi nu se însoţesc de modificări periferice de tip ischemic;

– durerile produse de insuficienţa venoasă cronică a membrelor inferioare (claudicaţie venoasă) apar la mers, dar nu se calmează la întreruperea efortului, ci numai decubit cu membrele inferioare ridicate. Coexistă edeme periferice, cianoză şi vene superficiale în tensiune datorită obstrucţiei axului venos profund (după tromboflebite profunde);

– durerile musculare din boli musculare (polimiozită) se asociază de obicei cu deficit muscular.

Durerea de repaus are numeroase alte cauze în afara ischemiei:

– bolile articulare (artroză, artrite) pot fi uşor excluse la examenul obiectiv;

– bolile musculare se asociază deseori cu atrofii musculare, deficit motor;

– boli neurologice (sciatică etc.).

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Statistici cumulate arată că în *75% din cazuri claudicaţia intermitentă se stabilizează sau chiar se ameliorează.*

Aproape jumătate din bolnavii cu claudicaţie nu ajung la medic, simptomele fiind neevolutive pe perioade de ani. Ameliorarea simptomelor se poate datora dezvoltării circulaţiei colaterale, sau adaptării ritmului de activitate fizică la un nivel mai redus, la care muşchii nu suferă ischemie simptomatică. O proporţie de 25% din bolnavi îşi agravează, cu viteză variabilă, suferinţa ischemică periferică şi manifestările clinice provocate de alte localizări aterosclerotice (coronare, cerebrale, mezenterice, renale etc.).

Progresiunea simptomelor de ischemie se face lent sau, mai des, prin pusee de ischemie subacută, prin obstrucţii arteriale segmentare sau pe colaterale. Evoluţia se poate complica şi cu episoade de ischemie acută prin tromboză arterială suprapusă leziunilor aterosclerotice obstructive şi care se poate solda cu gangrenă şi eventual amputaţia membrului inferior afectat. Între 5 şi 10% din bolnavii cu claudicaţie prezintă agravarea suficient de importantă a bolii pentru a necesita o intervenţie de revascularizare (chirurgicală sau intervenţională) şi numai 1,2–1,6% necesită amputaţie majoră (gambă sau coapsă) în cursul evoluţiei totale de 14 ani în studiul de la Framingham.

Dintre toţi factorii care predispun la agravarea bolii, DZ are efectul cel mai pregnant, datorită combinaţiei între afectarea aterosclerotică pe vase mari, cu microangiopatia diabetică. Dintre ceilalţi factori de risc, fumatul exercită o influenţă nefastă, asociindu-se de 3 ori mai frecvent cu agravarea arteriopatiei la marii fumători.

Mortalitatea cardiovasculară a bolnavilor cu claudicaţie este de 2,6 ori mai mare decât a celor fără claudicaţie, pe o perioadă de urmărire de 16 ani. Prezenţa claudicaţiei afectează mortalitatea cardiovasculară asemănător cu prezenţa anginei sau chiar a unui infarct de miocard. Mortalitatea anuală a arteriticilor este de 3 ori mai mare decât a populaţiei generale. Speranţa de viaţă a bolnavului cu arteriopatie obliterantă, cu sau fără simptome ischemice, este cu 5–10 ani, mai redusă decât a indivizilor de aceeaşi vârstă, fără arterită.

Creşterea mortalităţii la bolnavii cu arterită se datorează bolii coronare, accidentelor vasculare cerebrale, rupturii unui anevrism aortic, dar şi unor cauze necardiovasculare.

Bolnavii arteritici amputaţi au o mortalitate de 3–10% în primul an, ce ajunge la 25–50% după 2 ani.

TRATAMENT

Tratamentul arteriopatiilor obliterante cronice aterosclerotice este medical, în formele uşoare (stadiul I şi II Fontaine) şi eventual de revascularizare în caz de ischemie critică (stadiile avansate). Uneori amputaţia rămâne ultima soluţie terapeutică. Decizia privind tipul de tratament, în raport cu stadiul bolii, trebuie luată după evaluarea clinică completă şi frecvent după explorarea angiografică, indispensabilă pentru o procedură de revascularizare. Cooperarea internist, cardiolog, chirurg cardiovascular este indispensabilă pentru o decizie terapeutică optimă. Întrucât majoritatea pacienţilor cu arteriopatie obliterantă cronică au o boală severă aterosclerotică coronariană şi/sau a vaselor cerebrale, trebuie ca extensia aterosclerozei să fie evaluată în mod corespunzător, pentru a putea decide priorităţile de tratament.

I. TRATAMENTUL MEDICAL

Scopul tratamentului medical este: ameliorarea ischemiei arteriale şi încetinirea evoluţiei bolii arteriale, eventual stabilizarea bolii.

Aceste obiective pot fi parţial sau total atinse, prin măsuri generale, controlul factorilor de risc pentru aterogeneză şi prin medicaţie vasoactivă (cu efect limitat).

1. **Măsuri generale.** Pacientul cu arteriopatie obliterantă trebuie să efectueze *antrenament la mers*. Programul de antrenament fizic trebuie să cuprindă exerciţii de mers zilnic (plimbare), în raport cu pragul de claudicaţie; mersul trebuie să înceteze după apariţia claudicaţiei, dar apoi trebuie reluat până la limita toleranţei.

Mersul descreşte presiunea venoasă, în timp ce presiunea arterială rămâne neschimbată, creându-se astfel un gradient de presiune mai favorabil şi ameliorarea circulaţiei colaterale. În timpul exerciţiilor fizice se realizează, de asemenea, o ameliorare a capacităţii muşchiului scheletic de extracţie a oxigenului şi o adaptare metabolică musculară mai bună.

Antrenamentul la mers, efectuat cu regularitate, permite dublarea distanţei de mers – fără claudicaţie – în 2–3 luni.

O atenţie deosebită trebuie acordată *menţinerii unei igiene optime a piciorului ischemic,* eliminându-se orice factor care ar putea favoriza infecţia. Orice ulceraţie sau necroză trebuie ţinută uscată, cu eliminarea mecanică a ţesutului necrotic şi drenajul puroiului.

2. **Tratamentul factorilor de risc** este esenţial, având în vedere caracterul sistemic şi progresiv al leziunilor aterosclerotice.

Fumatul este cel mai important factor de risc asociat cu arteriopatia obliterantă cronică aterosclerotică şi trebuie făcute toate eforturile ca pacientul arte-

ritic să înceteze definitiv fumatul. Fumatul crește de 4–5 ori nivelul mortalității la arteritici (în special prin tromboză coronară și/sau cerebrală) și de 3 ori riscul de ocluzie arterială preoperatorie în chirurgia de revascularizare.

Oprirea definitivă a fumatului poate fi ajutată de informațiile complete furnizate bolnavului de medic și uneori de dispozitive transdermice cu nicotină.

Tratamentul antihipertensiv trebuie aplicat, în așa fel încât TA sistolică să nu fie mai mare de 160–150 mmHg, iar cea diastolică de 90–95 mmHg. Este bine să se mențină o presiune de perfuzie relativ ridicată, cel puțin în cazurile de ischemie critică. Reducerea intempestivă a TA poate agrava ischemia arterială.

Dacă este necesar, în tratamentul antihipertensiv se vor folosi medicamente cu efect vasodilatator (blocante de calciu, IEC etc.) și în nici un caz betablocante. Se vor urmări atent efectele IEC asupra retenției azotate la arteritici, existând posibilitatea coexistenței unei stenoze aterosleroase bilaterale a arterelor renale.

Controlul diabetului la un arteriopat este strict obligator prin dietă și/sau medicație hipoglicemiantă. Un control eficient permite, cel puțin, încetinirea progresiunii macroangiopatiei, și menținerea unui flux sanguin mai bun, distal de stenoza arterială. Sunt recomandate următoarele obiective pentru controlul DZ: glicemia à jeune 80–120 mg/dl și postprandial < 200 mg/dl; hemoglobina glicosilată aproape normală (5–7%); colesterol total < 200 mg/dl; HDL colesterol > 40 mg/dl; trigliceride < 150 mg/dl (vezi și capitolul „Tratamentul diabetului zaharat“).

Hiperlipoproteinemiile, dacă sunt prezente la un arteriopat, și nu sunt dependente de DZ, trebuie tratate corespunzător. Studii recente arată posibilitatea stabilizării și chiar regresiunii plăcilor ateromatoase pe arterele femurale, dacă se reduce colesterolemia cu 20–40%. Corectarea dislipidemiei poate ameliora și evoluția bolii coronariane coexistente.

Folosirea medicației pentru controlul hiperlipoproteinemiilor va fi decisă în raport cu tipul tulburării metabolice, intensitatea lor și efectele scontate. Se speră că utilizarea inhibitorilor HMG-CoA reductazei (lovastatina, simvastatina etc.) ar putea contribui la stabilizarea leziunilor aterosclerotice.

3. **Tratamentul medicamentos** a folosit mult timp *medicația vasoactivă,* ale cărei efecte sunt contestate de mulți cercetători. Par a ameliora distanța de mers – fără claudicație: pentoxifilina (400 mg × 2–3 ori pe zi), naftidrofuril, buflomedil și extractul de Gingo Biloba (Tanakan). Mecanismele de acțiune ale acestor medicamente sunt complexe: cresc plasticitatea eritrocitelor, reduc agregarea plachetară, reduc fenomenele oxidative induse de radicalii liberi, diminuă producția de citokine.

Când ischemia este de repaus și mijloacele de revascularizare nu se pot aplica, se poate încerca administrarea de pentoxifilină în perfuzie i.v. (300 mg); poate apărea însă fenomenul de furt arterial (dilatarea vaselor sănătoase cu reducerea fluxului în arterele stenozate) cu accentuarea ischemiei și a durerilor.

Prostaglandinele, în special PGI_2, PGE_1 sau un analog de prostaciclină, Iloprost, cu acțiune antiagregantă plachetară și vasoactivă, au fost încercate în ischemia critică, în administrare parenterală. Trialurile nu au dovedit, până în prezent, un beneficiu obiectiv în membrul ischemic.

Medicația anticoagulantă nu are vreun efect și nu are indicație în tratamentul arteriopatiilor obliterante cronice. Ar putea fi însă indicată temporar în episoadele ischemice acute (embolice sau trombotice) pe fondul unei arteriopatii cronice sau în cazul chirurgiei vasculare. Pentru unii bolnavi spitalizați, aproape imobilizați la pat, cu ischemie critică, se poate face profilaxia cu heparină s.c. în vederea reducerii riscului de tromboembolism venos.

Antiagregantele plachetare de tipul aspirinei și ticlopidinei sunt larg utilizate, deși eficiența lor este controversată.

Aspirina, în doze de 160–325 mg/zi, reduce necesarul intervențiilor chirurgicale în bolile arteriale periferice și prelungește patența *by-pass*-urilor, în special pe protezele distale. Indicațiile aspirinei includ însă și reducerea riscului de accidente vasculare cerebrale și coronare.

Ticlopidina, în doză de 500 mg/zi, are aceleași indicații ca și aspirina. Administrarea medicației trebuie întreruptă cu o săptămână înaintea intervenției chirurgicale, iar în urgență, riscul de sângerare poate fi diminuat dacă intra- sau postoperator se administrează concentrate plachetare.

Dipiridamolul nu s-a dovedit eficace în diminuarea progresiunii aterosclerozei, și nici asociația sa cu aspirina.

Antiagregantele plachetare, puțin utile sau inutile în tratamentul sindromului de ischemie periferică, își găsesc indicația în menținerea patenței grafturilor periferice în chirurgia vasculară.

Tratamentul medical al durerii devine necesar în ischemia critică (de repaus, stadiul III și IV). Se utilizează analgezice orale și la nevoie și opiacee. Adesea durerea se ameliorează sau dispare când membrul inferior se găsește în poziție „atârnată"; această poziție este optimă pentru nutriție și pacientul trebuie sfătuit să păstreze cât mai mult membrele inferioare în această poziție.

II. TERAPIA DE REVASCULARIZARE

Terapia de revascularizare în arteriopatiile cronice ale membrelor reprezintă progresul terapeutic hotărâtor al acestor afecțiuni. Ocluziile aterosclerotice ale membrelor inferioare pot fi rezolvate prin mai multe modalități intervenționale și chirurgicale: angioplastie percutană transluminală cu sondă cu balonaș, aterectomie, angioplastie cu laser, dezobstrucție prin endarterectomie și chirurgia de *by-pass,* folosind grefe autologe sau material protetic artificial.

Indicațiile principale ale terapiei de revascularizare sunt în prezent: claudicația intermitentă progresivă și invalidantă; durerea ischemică de repaus; ulcerațiile ischemice fără tendință la vindecare; leziunile incipiente de gangrenă (indicație foarte rară). În fond principala indicație este reprezentată de salvarea de la amputație a unui membru inferior cu ischemie critică (avansată).

1. **Angioplastia transluminală.** *Tehnica acestei metode* constă în introducerea unui ghid metalic cu vârful foarte suplu, pe cale percutană, în lumenul stenozat sau obstruat al arterei. Pe ghidul metalic se introduce sonda cu balonaș, care se poziționează în zona stenozată a arterei. Balonașul se umflă progresiv, sub presiune controlată, de mai multe ori, astfel încât forțează dilatarea segmentului arterial stenozat. Se produce astfel fracturarea plăcii de aterom și o disecție arterială limitată, permițând creșterea lumenului vascular și restabilirea fluxului arterial normal.

Operaţia de dilatare este controlată fluoroscopic şi succesul angioplastiei se defineşte prin absenţa unei stenoze reziduale sau stenoză mai mică de 30% din calibrul vasului. Intervenţia se poate efectua fără anestezie generală şi pacienţii, după o supraveghere în spital de 24–48 ore, îşi reiau activitatea, dacă nu au apărut complicaţii.

Complicaţiile metodei sunt limitate: spasmul arterial şi ruptura vasului prin distensie excesivă, disecţia extinsă a mediei (intervenţie chirurgicală de urgenţă); sângerarea la locul puncţiei arteriale; embolizarea distală sau ocluzia vasului. Tardiv complicaţia cea mai importantă este restenozarea vasului prin hiperplazie miointimală (aprox. 20% din cazuri), care poate apărea în primele 6 luni de la intervenţie.

Angioplastia transluminală poate fi completată sau asociată (în raport cu datele angiografice) *cu alte tehnici noi de revascularizare:* implantarea de proteze endovasculare *(stent),* în principal când există disecţie acută a peretelui vascular dilatat, cu risc de reocluzie acută prin tromboză; aterectomie (în special pentru plăci calcificate sau leziuni stenotice extrinseci) prin tehnici de aterectomie rotativă sau aterectomie direcţională; angioplastie cu laser.

Indicaţiile de angioplastie se formulează după efectuarea arteriografiei şi stabilirea localizării şi tipului de leziuni stenotice, precum şi în funcţie de starea patului vascular distal. În general, au indicaţie de angioplastie, bolnavii cu claudicaţie intermitentă progresivă şi invalidantă şi cei cu ischemie critică, la care datele arteriografice arată leziuni dilatabile. În raport cu sediul leziunii vasculare, principalele indicaţii sunt: stenozele iliace necalcificate, mai scurte de 3 cm; stenozele femuralei superficiale mai scurte de 10 cm. Pot fi însă abordate cu mijloacele tehnice mai noi: leziunile complexe segmentare situate pe arterele iliace; stenozele din segmentul femuro-popliteu; stenozele distale (axul tibio-peronier).

Rata de succes imediat este maximă în stenozele iliace (90%) şi scade până la 60–70%, în raport cu sediul distal al leziunilor; permeabilitatea arterei dilatate, la 1–2 ani este mai mare (80%) în localizările iliace, şi scade semnificativ (până la 50–60%) în boala tibioperonieră.

2. **Procedee chirurgicale.** Procedeele sau tehnicile chirurgicale de revascularizare includ: a) trombendarterectomia; b) chirurgia de *by-pass;* c) simpatectomia lombară.

a) *Trombendarterectomia* constă în dislocarea zonei stenozate împreună cu peretele intern arterial în zona stenozată, găsind un plan de clivaj în grosimea peretului arterial (în grosimea mediei sau între medie şi adventice). Acesta a fost primul procedeu de revascularizare arterială, iar în prezent se utilizează numai la nivel femural. Metoda evită complicaţiile infecţioase care pot apărea după chirurgia de *by-pass.* Totuşi, artera operată nu mai are structură normală, fiind de fapt un tub fibros, fără endoteliu şi tunică musculoelastică, ce se poate dilata în timp.

b) *Chirurgia de by-pass* se bazează pe scurtcircuitarea segmentului arterial obstruat, care este by-passat cu o proteză vasculară artificială sau naturală, inserată în artera lezată, deasupra şi sub stenoză, unde artera este patentă. Proteza poate fi *autogrefă venoasă,* de obicei vena safenă internă, care are un calibru suficient de mare, după distrucţia valvelor endovenoase. *Allogrefele arteriale,* deşi sunt ameninţate de reacţia de rejet, au fost reluate în chirurgia de *by-pass* în ultimii 7–8 ani.

Protezele artificiale cele mai utilizate sunt fabricate din Dacron (material textil sintetic țesut sau tricotat) și Teflon. Acestea, odată implantate se comportă ca un corp străin, producând o reacție inflamatorie care căptușește textura artificială cu o capsulă formată din miofibroblaste ce se constituie într-o neointimă, fără endoteliu. Aceste proteze sunt ușor de obținut, dar prezintă risc relativ crescut de trombozare, infecție și apariția de false anevrisme la sutura cu vasul.

Bioprotezele sunt materiale biologice de origine animală (din carotidă bovină sau venă de cordon ombilical), tratate cu glutaraldehidă și întărite cu fir de Dacron. Acest tip de proteze pot fi utile la nivel femuro-popliteu.

Chirurgia reconstructivă de *by-pass* arterial se folosește atât pentru leziunile arteriale suprainghinale, cât și pentru cele subinghinale, cu ischemie de repaus sau claudicație invalidantă. Ea reprezintă o alternativă terapeutică pentru leziunile arteriale care nu se pot dilata din cauza lungimii lor, calcificărilor sau a altor condiții anatomice limitative.

În boala ocluzivă aortiliacă, se pot folosi proteze vasculare, implantate la nivelul aortei, subrenal, iar distal pe artera femurală comună subiliac. În stenozele femuralei superficiale se poate efectua *by-pass* femuro-popliteu sau femuro-tibial (între femurala comună și artera poplitee sau artera tibială). Combinațiile posibile de *by-pass* arterial sunt multiple, în raport cu sediul leziunii (de ex. *by-pass* interiliac, sau *by-pass* extraanatomic axilofemural).

Problemele principale ale chirurgiei de *by-pass* arterial, în afara celor comune unor intervenții chirurgicale mari, privesc complicațiile imediate și patența grafturilor (protezelor vasculare) pe termen lung.

Postoperator imediat pot apărea tromboza protezei (relativ rar), hemoragie și infecție. Infecția, în vecinătatea unei anastomoze arteriale sau unei proteze vasculare, reprezintă una din cele mai severe complicații care apar în chirurgie și care poate conduce la eroziunea anastomozelor și hemoragii severe.

Patența protezelor este influențată de numeroși factori, dar în principal, de sediul graftului. Protezele vasculare deasupra ligamentului inghinal au o mare rată de patență (sub tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar), în timp ce, pentru leziunile infrainghinale, *by-pass*-ul cu venă safenă autologă este preferabil unei proteze artificiale (permeabilitate între 75 și 85% din cazuri, la 5 ani).

c) *Simpatectomia lombară* a precedat în timp tehnicile de revascularizare. Tehnica constă în rezecția ganglionilor 2, 3 și 4 din lanțul simpatic lombar, urmărindu-se astfel denervarea simpatică în membrul inferior ischemic, suprimarea tonusului vasoconstrictor și, posibil, favorizarea dezvoltării circulației colaterale.

Simpatectomia lombară are în prezent indicații limitate, la pacienții cu ischemie severă și la care o intervenție salutară de revascularizare prin angioplastie sau chirurgie de *by-pass,* nu se poate efectua, în special la pacienții considerați cu risc mare pentru orice procedură chirurgicală.

d) *Amputația membrului inferior* este ultima soluție chirurgicală în cazurile foarte avansate de ischemie cu gangrenă, în care celelalte metode de tratament au rămas ineficace sau nu se pot efectua. Intervenția poate fi limitată la amputația unui deget sau falange, dar în cazurile mai severe trebuie să încerce păstrarea articulației genunchiului, pentru a monta postoperator o proteză care să permită autonomia la mers a bolnavului.

Dacă este necesară amputaţia coapsei, protezele existente permit mersul independent numai la adulţii viguroşi, dar nu şi la vârstnici. Mortalitatea este mare în amputaţiile înalte la vârstnici.

III. TRATAMENTUL PICIORULUI DIABETIC

Tratamentul medical al arteriopatiei obliterante la un diabetic nu se deosebeşte în linii mari de tratamentul la un pacient nediabetic, deşi boala arterială periferică asociază o macroangiopatie şi o boală a vaselor mici.

Măsurile de control ale diabetului sunt esenţiale. Tot atât de importante sunt măsurile de prevenire a leziunilor necrotice, chiar superficiale: evitarea traumatismelor membrelor inferioare prin încălţăminte inadecvată; tratarea corectă a leziunilor interdigitale, unghiilor încarnate, micozelor, tratarea corectă cu antibioterapie sistemică şi măsuri locale a suprainfecţiei.

Tratamentul chirurgical este indicat, mai ales la pacienţii cu tulburări trofice sau infecţie difuză. Adesea sunt necesare: drenajul prin incizii a leziunilor infectate, exereza locală a leziunilor necrotice sau amputaţii limitate. Vindecarea se poate obţine, cu grijă şi răbdare. Dacă infecţia este prezentă, pe lângă tratamentul antiinfecţios general, leziunile trebuie deschise extensiv şi ţesutul necrotic excizat. Diabetul zaharat poate fi greu de controlat în condiţiile gangrenei diabetice, impunând cel mai frecvent introducerea insulinei.

Revascularizarea chirurgicală nu diferă de procedeele utilizate în arteriopatiile nediabetice; revascularizarea eficace permite adesea cicatrizarea mai rapidă a zonelor de gangrenă localizată sau celulită. *By-pass*-urile arteriale la arteriticii diabetici evoluează ulterior ca la nediabetici. Deşi prognosticul funcţional al arteriopatiei diabetice s-a ameliorat considerabil prin controlul riguros al DZ, totuşi există un risc mai mare de amputaţie distală sau de complicaţii cardiovasculare.

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ (boala Buerger)

Trombangeita obliterantă este o boală inflamatorie şi obstructivă segmentară ce afectează arterele şi venele mici şi mijlocii ale extremităţilor. Boala asociază manifestări de ischemie arterială cronică cu episoade recurente de tromboflebită superficială.

Etiologie. Cauza bolii este necunoscută, dar există unii factori asociaţi cu o prevalenţă crescută.

Predominenţa *sexului masculin* este aproape exclusivă, numai 1% din bolnavi fiind femei. Debutul bolii se situează cel mai adesea între 20 şi 40 de ani, *vârsta tânără* a bolnavilor constituind un criteriu esenţial de diagnostic diferenţial faţă de ateroscleroza obliterantă.

Incidenţa mai mare a bolii la populaţiile orientale şi asiatice, ca şi prevalenţa mai mare a antigenelor HLA-B5 şi HLA-A9 sugerează existenţa unei *predispoziţii genetice.*

Tutunul pare a juca un rol etiologic indiscutabil, întrucât 99% din bolnavi sunt sau au fost mari fumători de ţigarete. Nu este stabilit mecanismul prin care acţionează tutunul: efect toxic al monoxidului de carbon asupra peretelui arte-

rial; efect vasoconstrictor intens şi prelungit al nicotinei; mecanism de hipersensibilizare la tutun. Încetarea fumatului duce la oprirea evoluţiei trombangeitei şi, invers, reluarea sa antrenează recidiva bolii. Având în vedere însă numărul total de mari fumători în populaţia generală şi numărul relativ redus dintre aceştia care dezvoltă trombangeită, este posibil ca fumatul să fie numai un factor contribuitor important şi nu un factor etiologic..

Modificările coagulabilităţii sanguine par a juca un rol. Bolnavii cu trombangeită au unele modificări biologice, care determină hipercoagulabilitate: creşterea fibrinogenului, scăderea activităţii fibrinolitice; acestea ar putea fi însă secundare unor procese imunologice în cadrul bolii.

Morfopatologie. *Modificările patologice în trombangeită* sunt diferite de cele întâlnite în alte boli vasculare şi au câteva caractere specifice:

– afectarea vasculară este predominentă la nivelul extremităţilor, mai ales la cele inferioare; determinările vasculare viscerale sunt mult mai rare şi tardive;

– boala debutează totdeauna la nivelul arterelor de calibru mic sau mediu, care pot fi singurele afectate (arterele tibiale, radiale, ulnare, plantare, palmare); arterele mari, ca şi femurale şi brahiale, rămân de regulă indemne, cu excepţia formelor de boală severe şi progresive;

– afectarea venoasă, de asemenea pe venele de calibru mediu şi mic, este mai puţin frecventă decât cea arterială;

– leziunea vasculară este de tip inflamator: panarterită sau panflebită cu tromboză asociată, dar fără necroza peretelui vascular afectat.

Microscopic leziunile evoluează în 3 stadii: *stadiul acut* (cel mai caracteristic), *subacut* (de regresie) şi *cronic.*

Caracteristice sunt proliferarea endoteliului şi infiltrarea tunicilor vasului cu limfocite şi fibroblaşti. În stadiul acut se pot găsi şi celule gigante. Proliferarea endoteliului şi infiltrarea intimei prin limfocite reduc lumenul vasului; obstrucţia finală este realizată printr-o tromboză intens celulară, cu microabcese în interiorul său, considerate specifice pentru boală. În etapele tardive ale bolii în care domină leziunile fibroase, procesul patologic este greu de distins de ateroscleroza obliterantă.

Sunt de remarcat trei aspecte patologice care diferenţiază trombangeita obliterantă de periarterita nodoasă, alte vasculite sau de ateroscleroză: nu există necroza peretelui arterial; limitanta elastică internă este normală în toate etapele evolutive ale bolii; formarea de anevrisme este extrem de rară.

Fiziopatologie. Modificarea fiziopatologică cea mai importantă este *alterarea locală a fluxului arterial* la nivelul membrelor, în special în segmentul distal, *produsă de obstrucţia organică arterială,* la care *se asociază spasmul arterial* (claudicaţie inermitentă). Fenomene vasospastice de tip Raynaud se pot întâlni la aproape 1/2 din cazurile de trombangeită. O eventuală tromboflebită asociată agravează suplimentar tulburările circulatorii.

Progresiunea rapidă a bolii şi localizarea leziunilor pe vase mici, împiedică deseori dezvoltarea unei circulaţii colaterale care să compenseze ischemia tisulară generată de ocluzia arterială. Acest fenomen se traduce prin evoluţia în pusee succesive de ischemie arterială distală care determină deseori necroză tisulară (gangrenă).

Secundar ischemiei cronice tisulare a membrelor, pot apărea tulburări trofice cutanate, atrofii musculare, osteoporoză şi semne de nevrită ischemică.

Tablou clinic. Caracteristice sunt manifestările de ischemie periferică la membrele inferioare, cu aspectul unei *claudicații intermitente,* sau *dureri de decubit,* nocturne, apărute la un bărbat, sub 40 ani, mare fumător. Claudicația apare mai frecvent la nivelul piciorului și mai rar la mușchii gambei. Durerile de repaus sunt relativ precoce și au, de asemenea, localizare distală. Modificările de colorație și temperatură cutanată însoțesc ischemia relativ severă și sunt asemănătoare cu cele din arteriopatia obstructivă; ele sunt situate relativ distal și inițial numai la nivelul degetelor sau a piciorului.

Tulburările trofice, de origine ischemică, pot apărea relativ precoce, sub aspectul ulcerațiilor sau gangrenei limitate. Ulcerațiile pot apărea pe vârful degetelor sau interdigital, sunt dureroase, se extind adesea în profunzime și se asociază cu infecție secundară. Leziunile pot să apară spontan, dar în aprox. 1/2 din cazuri sunt precipitate de traumatisme mecanice, chimice sau termice. Gangrena se produce, de asemenea, inițial distal; ea variază ca întindere de la o zonă necrotică la degete sau grangrena piciorului, până la o gangrenă a gambei.

Atingerea concomitentă a membrelor superioare este relativ frecventă și adesea asimptomatică; ischemia intermitentă sau persistentă este, de asemenea, distală. Uneori, leziunile vasculare se exprimă printr-un *sindrom Raynaud.*

La 40–50% din bolnavi, o *flebită superficială,* frecvent cu caracter migrator, precede sau însoțește manifestările de ischemie periferică. Flebita este localizată de obicei la gambe, este segmentară, superficială și nu cuprinde niciodată axul venos profund.

Examenul arterelor periferice arată permeabilitatea vaselor mari (femurale, poplitee, brahiale, etc.) și abolirea pulsațiilor la pedioase și/sau tibiale posterioare, sau la alte artere distale. Prezența altor determinări patologice arteriale (cerebrale, coronare, renale, mezenterice) sau a mai multor factori de risc pentru ateroscleroză pledează pentru existența unei arteriopatii obliterante aterosclerotice.

Explorări. Metode speciale de diagnostic paraclinic sunt uneori necesare pentru evaluarea sediului și extensiei trombangeitei obliterante. Ele sunt în linii mari cele folosite în diagnosticul aterosclerozei obliterante a membrelor.

Examenul Doppler permite demonstrarea neinvazivă a reducerii fluxului arterial prin arterele distale.

Arteriografia, folosită în cazurile care ridică probleme speciale de tratament chirurgical, aduce unele elemente semnificative, diferite de cele întâlnite în ateroscleroza obliterantă: gracilitate arterială distală; îngustare endoarterială și tromboză de întindere variabilă, începând cel mai adesea la periferie; leziuni obstructive alternând cu segmente strict normale de vas; aspect normal al vaselor mari (aortă, iliace, femurale); aspect tipic „în tirbușon" al colateralelor în jurul zonei de obstrucție.

De regulă însă, arteriografia nu este recomandată ca explorare de rutină în trombangeita obliterantă, deoarece rareori furnizează informații care nu pot fi obținute prin examenul clinic și explorarea Doppler.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* de trombangeită obliterantă se face de regulă pe date clinice: 1) bărbat, sub 40 ani, fumător, fără alți factori de risc (pentru ateroscleroză); 2) manifestări de boală ocluzivă arterială distală de arterele poplitee și istoric de tromboflebite superficiale; 3) eventual semne de ischemie cronică la unul sau mai multe degete ale mâinii, asociate sau nu cu sindrom Raynaud.

Diagnosticul diferențial include arteriopatia obliterantă aterosclerotică, tromboza arterială idiopatică, emboliile arteriale și unele vasculite cu determinări periferice. Diferențierea acestor afecțiuni de trombangeita obliterantă se face în principal pe date clinice, rareori fiind necesare explorări complexe (arteriografie, modificări imunologice, examen histologic al arterelor periferice).

Evoluție. Prognostic. Leziunile arteriale din trombangeită, odată instalate, determină ischemie cronică, rareori reversibilă. Ele au o mare tendință la recurență, perioadele de activitate a bolii alternând cu perioade de acalmie. Formele de boală subacută evoluează însă fără faze de remisiune.

Evoluția clinică este foarte mult afectată de continuarea fumatului care agravează ischemia arterială favorizând producerea ulcerațiilor sau chiar a gangrenei.

În aceste cazuri sunt necesare adesea amputații repetate, la niveluri diferite. Renunțarea la fumat face să dispară, în cele mai multe cazuri, exacerbările bolii, care se stabilizează.

În timp – după vârsta de 40–50 ani – pot apărea și determinări vasculare aterosclerotice, greu de diferențiat de extensia trombangeitei obliterante, care se face foarte rar la trunchiurile arteriale mari.

Tratament. Tratamentul trombangeitei obliterante este, în linii generale, asemănător celui al aterosclerozei obliterante a membrelor. El are drept obiectiv oprirea evoluției bolii și ameliorarea fluxului sanguin în regiunea afectată. Suprimarea fumatului este cea mai importantă măsură pentru stabilizarea bolii.

Tratamentul medical are indicații și rezultate limitate. Folosirea vasodilatatoarelor clasice (tolazolina, papaverina, acidul nicotinic) trebuie mai totdeauna încercată, în speranța accelerării dezvoltării circulației colaterale și ameliorării condițiilor hemoreologice. Tratamentul anticoagulant pe termen lung ar putea fi teoretic util, dar eficacitatea sa nu a fost dovedită statistic. Indicațiile tratamentului anticoagulant (inițial cu heparină și apoi cu medicație antivit. K) cuprind: trombozele viscerale, eventual tromboflebitele superficiale cu evoluție extensivă și evoluția acută-subacută a bolii.

Corticosteroizii au fost sugerați ca alternativă terapeutică pentru trombangeită, plecând de la prezumția că boala reprezintă un fenomen de hipersensibilizare a vaselor afectate. Rezultatele comunicate până în prezent nu au raportat ameliorarea semnificativă a evoluției bolii.

Tratament chirurgical. Simpatectomia regională reprezintă procedeul chirurgical de elecție pentru tratamentul formelor avansate de trombangeită obliterantă, cu ischemie de repaus sau/și ulcerații limitate. Intervenția trebuie efectuată cât mai departe de episodul acut, inflamator al bolii. Ea nu are indicații în formele medii de boală sau în cazurile avansate cu gangrenă importantă.

Când gangrena este limitată, se poate încerca simpatectomia înainte de amputație. Rezecția leziunilor necrotice sau amputațiile limitate, economicoase (de falange, degete) trebuie încercate, înainte de a decide o eventuală amputație a gambei. Necesarul de amputație atinge 6% pentru degete și 13% pentru picior și este mai mare decât la bolnavii cu arteriopatie obliterantă aterosclerotică.

Procedeele moderne de repermeabilizare vasculară, reconstrucția arterială, sunt de excepție indicate în trombangeita obliterantă, din cauza localizărilor distale ale leziunilor.

OBSTRUCȚIA ARTERIALĂ ACUTĂ PERIFERICĂ

Definiție. Obstrucția arterială acută periferică este rezultatul întreruperii brutale a fluxului sanguin datorită unei embolii, tromboze, traumatism, spasm arterial intens, sau de origine iatrogenă; consecința este apariția manifestărilor de ischemie arterială acută la nivelul membrelor afectate.

Deşi progresul tehnologic a adus numeroase metode de noi de diagnostic şi tratament, ischemia arterială acută, în special la nivelul membrelor inferioare se asociază şi în prezent cu prognostic sever, mortalitate crescută şi risc de amputație.

ETIOLOGIE

Emboliile arteriale. Cauzele cele mai frecvente ale obstrucției arteriale acute sunt reprezentate de emboliile arteriale (până la 80% din cazuri). În diferite statistici, incidența emboliilor arteriale a crescut în ultimele decade atât datorită unui diagnostic mai corect al acestei suferințe, cât mai ales creşterii supraviețuirii bolnavilor cu afecțiuni severe cardiovasculare, utilizării tot mai frecvente de materiale protetice cardiovasculare şi metodelor invazive de diagnostic şi tratament.

1. **Inima** este sursa cea mai importantă de embolii (peste 80–90% din bolnavi). Afecțiunile care determină cel mai frecvent embolii arteriale sistemice sunt:

– *valvulopatiile reumatismale,* în special cele mitrale, asociate cu tromboză în atriul stâng (AS), mai ales în prezența fibrilației atriale (FA);

– *fibrilația atrială,* indiferent de etiologia sa, se asociază frecvent cu embolii arteriale sistemice, în special prin formarea de trombi în urechiuşa stângă, datorită stazei în atriul necontractil.

Diagnosticul trombilor atriali în FA se face la ecografia transesofagiană: ecocardiografia transtoracică nu identifică trombii atriali într-o proporție semnificativă de cazuri;

– *infarctul miocardic cu tromboză intraventriculară stângă,* în special în necrozele transmurale ale peretelui anterior şi apical, se asociază cu embolii sistemice (la aproximativ 5% din toți bolnavii cu infarct miocardic): acestea apar cel mai des în prima lună după infarct, în special la bolnavii care nu au primit tratament anticoagulant. Dacă infarctul se complică cu formare de *anevrism ventricular,* tromboza în anevrism (la aproximativ 50% din cazuri) poate fi sursă de embolii arteriale şi la intervale de timp mai lungi de la infarctul acut. Embolia arterială sistemică poate fi uneori prima manifestare clinică a unui infarct miocardic indolor;

– *valvele artificiale* şi alte materiale protetice pot fi surse de embolii dacă anticoagularea este ineficientă şi se formează trombi pe proteza valvulară. Valvele biologice nu necesită de obicei anticoagulare, ele netrombozându-se în mod obişnuit;

– *vegetațiile endocarditei infecțioase* pe valve native sau artificiale se pot fragmenta şi embolizează. Vegetațiile din endocardita cu Candida pot avea dimensiuni suficient de mări pentru a produce, prin fragmentare, embolii care să obstrueze artere mari;

– *tumorile cardiace* sunt cauze rare de embolii (în special mixomul atrial) care uneori pot obstrua şi vase mari.

2. **Surse extracardiace** de embolii arteriale pot fi identificate în 5–10% din cazuri şi emboliile pot proveni din:

– *trombi pe peretele aortic* sau arterele mari proximal, în special în zone de dilataţie anevrismală a aortei, arterelor iliace şi femurale; tromboza arterială poate apărea însă pe plăcile ateromatoase ulcerate şi fragmentarea trombuşilor şi embolizarea distală a lor să obstrueze vase de diverse calibre;

– *emboliile paradoxale* se produc în condiţiile existenţei unui foramen ovale patent sau a unui defect septal atrial, când un fragment de trombus provenit din venele profunde ale membrelor poate determina embolie arterială sistemică (cerebrală sau periferică). Cheia diagnosticului este reprezentată de coexistenţa manifestărilor de ischemie arterială acută periferică cu trombo-flebita profundă (a membrelor) şi fără o altă cauză evidentă de embolie arterială;

– în 5–10% din cazuri nu se poate identifica sursa emboliei arteriale *(„emboli criptogenetici")*. În unele din aceste cazuri poate exista confuzia cu tromboza in situ.

Localizarea emboliilor arteriale periferice. Vasele principale ale membrelor sunt sediul emboliilor în 70–80% din embolii.

Locul de bifurcare a arterelor unde se produce modificarea cea mai bruscă a diametrului constituie o zonă preferenţială de localizare a emboliilor.

Bifurcaţia arterei femurale comune este locul cel mai frecvent al obstrucţiilor embolice (35–50%) şi împreună cu arterele poplitee realizează de două ori mai multe ocluzii embolice decât vasele iliace şi aorta, care necesită un embol de dimensiuni mari pentru a fi obstruate complet.

Vasele membrelor superioare sunt mult mai rar afectate (de aproape 5 ori mai rar).

Trombozele arteriale. Cel mai frecvent factor favorizant pentru trombozele arteriale este *ateromatoza*.

Ocluzia trombotică se poate produce pe un vas cu stenoză importantă aterosclerotică existentă (stenoză critică) sau pe vase în care leziunile aterosclerotice produc o ocluzie minimă, mai ales dacă există leziuni ulcerative ale plăcii. Consecinţele trombozei pe vase cu stenoze importante preexistente sunt relativ uşoare, manifestările clinice de ischemie acută sunt discrete sau chiar absente, putând rămâne nerecunoscute; tromboza unui vas cu stenoze aterosclerotice minime determină însă manifestări de ischemie arterială acută mai severă, probabil datorită lipsei circulaţiei colaterale.

Un alt *factor favorizant* al trombozelor arteriale *sunt anevrismele arteriale;* cu cât sunt localizate mai periferic pe arborele vascular, cu atât tendinţa la tromboză în anevrism este mai mare.

Tromboza anevrismului arterial, cu embolizare distală poate fi prima manifestare clinică a anevrismului.

Alte leziuni vasculare, neaterosclerotice, pot favoriza tromboza arterială acută: displazia fibromusculară, boala chistică adventicială, trombangeita obliterantă, boala Takayasu, arterita cu celule gigante.

Disecția arterială este o leziune comună care se asociază frecvent cu tromboză arterială în disecție. Debutul disecției aortice poate mima ischemia arterială acută, când emergența unui vas din aortă este comprimată prin disecție; alteori disecția se asociază cu ocluzie acută trombotică a aortei infrarenal.

Cauzele extrinseci de tromboză arterială cele mai frecvente sunt reprezentate de traumatisme penetrante sau iatrogene (metode invazive, terapeutice și diagnostice) sau de compresii externe (sindromul defileului toracic superior, sindromul de compresie poplitee) în care tromboza poate surveni brusc în zona unui anevrism arterial poststenotic.

Alte cauze care favorizează trombozele arteriale sunt boli hematologice și de sistem (policitemii, trombocitoze, disproteinemii severe, deficitul de antitrombină III, anomalii ale sistemului fibrinolitic, tulburări de agregare plachetară).

De asemenea trombozele arteriale pot complica stări de hipercoagulabilitate asociate unor boli maligne, septicemii și orice afecțiune cardiovasculară însoțită de reducerea marcată a DC.

FIZIOPATOLOGIE

Consecințele ocluziei arteriale acute indiferent de cauză sunt legate de mai mulți factori:

1. **Factori primari:** – *sediul obstrucției arteriale* și calibrul vasului obstruat: cu cât un vas este mai mare și mai proximal obstruat cu atât consecințele ischemiei sunt mai severe;

– *gradul de dezvoltare a circulației colaterale* este factor crucial în apariția ischemiei; de obicei este absentă în primele ore după ocluzia embolică (pe o arteră normală), ceea ce face ischemia să fie severă. În ocluziile trombotice circulația colaterală poate fi bine dezvoltată, ca urmare a ischemiei cronice pe fondul unei obstrucții cronice aterosclerotice. Cu cât circulația colaterală este mai bine dezvoltată, cu atât sunt mai reduse semnele de ischemie indusă de ocluzia acută a vasului;

– *dimensiunile și extensia trombusului:* propagarea cheagului mai ales distal, dar uneori și proximal se poate produce după obstrucția arterială acută; ocluzia progresivă a ramificațiilor arteriale distale și mai ales a vaselor colaterale agravează și mai mult ischemia.

2. **Factori secundari:** – *fragmentarea sau liza cheagului* poate explica ameliorarea rapidă a ischemiei, la câteva minute sau ore după ocluzia acută. Fragmentele rezultate se deplasează distal, spre vase mai mici;

– *prezența trombozei venoase:* în ischemia arterială acută, prelungită, este lezată și intima venoasă rezultând o tromboză venoasă de origine ischemică, profundă și superficială. Prezența acesteia semnifică depășirea momentului terapeutic. Emboliile pulmonare sunt o cauză frecventă de deces după intervenția chirurgicală pentru ocluzia arterială acută;

– *spasmul arterial* se produce mai ales când ocluzia arterială acută este secundară unui traumatism sau puncției arteriale. Nu este cert rolul spasmului arterial în ocluzia arterială acută embolică sau trombotică;

– *starea hemodinamică a bolnavului:* hipotensiunea de orice cauză poate favoriza extinderea ischemiei datorită vasoconstricției periferice reflexe, cu scăderea consecutivă a fluxului colateral distal.

3. **Efectele locale ale ischemiei** asupra peretului vascular pot favoriza reocluzia arterială după o intervenție chirurgicală eficientă de recanalizare arterială.

4. **Anomaliile metabolice sistemice** sunt foarte importante, prezența lor punând de obicei în pericol viața bolnavului. Apariția miopatiei ischemice masive după ocluzia arterială acută se produce după aproximativ 8 ore și se asociază, de obicei, cu nevrită ischemică. Leziunea ischemică musculară, asemănător cu sindromul de strivire, determină eliberarea în circulație a mioglobinei, care poate produce insuficiență renală acută prin precipitare în tubi.

Diferențe între metabolismul celular al diferitelor țesuturi (mai activ în mușchi și nervi, mai lent în tegumente) explică de ce suferința ischemică ireversibilă apare mai precoce în mușchi și nervi (în 6 ore), în timp ce tegumentele rezistă viabile mai mult timp.

În fazele avansate ale ischemiei se produce hiperkaliemie, acidoză metabolică sistemică, depresie miocardică și a sistemului nervos central prin produși toxici eliberați din aria de necroză ischemică.

Anomaliile metabolice pot apărea în timpul ischemiei arteriale scurte dar și imediat după intervenția de revascularizare. Apariția hipotensiunii, tulburărilor de ritm și morții subite după declamparea vasului dezobstruat chirurgical se datorează hiperkaliemiei și acidozei metabolice după restaurarea fluxului arterial.

În absența terapiei, ischemia arterială acută se complică cu febră, alterarea stării generale, iar suprainfecția zonelor de gangrenă ischemică evoluează spre septicemie și deces.

Consecințe severe ale ischemiei arteriale acute avansate explică mortalitatea crescută a acestor bolnavi, dacă nu se reușește repermeabilizarea în timp util a arterei obstruate.

Intervalul de timp de la momentul obstrucției până la apariția leziunilor ireversibile de necroză ischemică este considerat în general de 4–6 ore și exprimă intervalul de timp în care intervențiile terapeutice pot salva membrul aflat în ischemie.

Revascularizarea membrului ischemic nu implică totdeauna dispariția manifestărilor clinice: leziunile de reperfuzie induse de edemul celular în condiții de ischemie prelungită *(no reflow)* poate întârzia cu câteva ore restabilirea fluxului distal, deși dezobstrucția vasului s-a produs; rezultă astfel ischemie distală prelungită. În plus dacă extensia trombusului a determinat ocluzii întinse pe vasele colaterale, chiar după recanalizarea vasului principal, se menține un deficit de flux ce nu mai poate fi corectat terapeutic.

Toate aceste fenomene implică necesitatea instituirii precoce a tratamentului anticoagulant urmat, de terapie de dezobstrucție (recanalizare arterială).

TABLOU CLINIC

Ocluzia arterială acută este urmată de **apariția semnelor de ischemie arterială acută:**

– absența pulsului arterial la nivelul arterei obstruate;
– durere în membrul ischemic urmată de senzație de răcire și hipoestezie;

– paloare tegumentară distal de obstrucție;
– parastezii în membrul ischemic;
– pareza urmată de paralizia ischemică a membrului respectiv.

Dispariția pulsului arterial este extrem de sugestivă pentru obstrucție arterială acută, mai ales dacă anterior era prezent. Nivelul la care pulsul dispare dă indicații asupra nivelului obstrucției. Deasupra obstrucției vasul interesat poate fi hiperpulsatil.

Durerea este intensă și progresivă; este localizată în grupurile musculare situate distal de nivelul ocluziei arteriale și este mai intensă decât proximal. Durerea poate fi mascată de prezența tulburărilor nervoase senzitive.

Paloare ceroasă, cadaverică a tegumentelor apare distal de ocluzie, iar ulterior se transformă în colorație marmorată și, tardiv, în colorație violaceenegricioasă dată de gangrenă. Tegumentele au o *temperatură mai scăzută* imediat după producerea ocluziei.

În ischemia arterială avansată apar *tulburări senzitive și motorii* traducând ischemia musculară și a nervilor. Gradul de afectare senzitivă și motorie constituie un bun indicator al severității hipoxiei tisulare și posibilității de recuperare după reperfuzie. Viabilitatea tisulară este semnalată de păstrarea sensibilității tactile.

Abolirea sensibilității tactile, apariția paraliziei ischemice a membrului (prin ischemia neuromusculară severă, anunțând gangrena), rigiditatea musculară însoțită de contractură musculară involuntară sunt semne de gravitate maximă, ce arată că leziunile ischemice au devenit ireversibile; în aceste condiții chiar dacă membrul mai poate fi salvat printr-o intervenție chirurgicală, recuperarea completă a funcției neuromotorii nu mai este posibilă, efectele revascularizării putând fi uneori letale.

Examenul clinic al membrului afectat permite stabilirea locului ocluziei arteriale: locul în care dispare pulsul arterial și linia de demarcație față de tegumentele mai reci apar cam cu un „nivel de articulație" mai jos de locul ocluziei arteriale. Astfel modificarea de temperatură la nivelul gleznei semnifică ocluzia la bifurcația popliteei, iar modificarea de temperatură deasupra genunchiului sugerează obstrucție a bifurcației arterei femurale comune. Modificări la nivelul coapsei proximal arată ocluzie iliacă, iar modificări la nivelul ambelor coapse, fese și abdomenul inferior sugerează embolie sau tromboză acută la bifurcația aortei.

Cianoza cutanată care nu dispare la presiune semnalează și dispariția viabilității tegumentelor în aria ischemică.

Examenul clinic al inimii și examenul general permit identificarea unei posibile surse de embolii (tulburări de ritm cardiac, endocardită, cardiomegalie etc.). Examinarea ecocardiografică și Doppler permite de asemenea identificarea unor surse posibile de embolii, cardiace sau aortice (de ex., anevrism aortic cu tromboză, disecție de aortă), ca și identificarea locului obstrucției arteriale.

DIAGNOSTIC

Un obiectiv important al explorării diagnostice este stabilirea sursei și mecanismului ocluziei arteriale acute.

Diferențierea emboliei arteriale de obstrucția trombotică pe fondul unor leziuni aterosclerotice preexistente poate fi foarte dificilă. Distincția între cele

două tipuri de ocluzie arterială este importantă pentru conduita terapeutică: embolectomia este necesară de urgență în ocluzia embolică, în timp ce în ocluzia trombotică, cu excepția situației în care devine iminentă pierderea membrului afectat, este de preferat revascularizarea chirurgicală sau endarterectomia, la care se obțin rezultatele cele mai bune.

Câteva *elemente clinice* ajută la diferențierea emboliei de tromboză; pentru *tromboză in situ pe leziuni aterosclerotice preexistente pledează: istoricul*, de claudicație intermitentă; decelarea la examenul obiectiv de leziuni obstructive arteriale pe membrul controlateral, fără ischemie acută; existența documentată a arteriopatiei obliterante cronice anterior ocluziei acute.

Prezența unei afecțiuni cardiovasculare emboligene (fibrilație atrială cronică, valvulopatii mitrale etc.) și absența claudicației sau istoricului de obstrucție arterială cronică pledează pentru embolie arterială ca mecanism al ocluziei.

Arteriografia cu substanță de contrast reprezintă metoda de explorare care furnizează informațiile cele mai valoroase: sediul obstrucției și mecanismul său (trombotic sau embolic); starea anatomică a vasului obstruat și existența circulației colaterale. Explorarea, care presupune oarecare întârziere a actului terapeutic, nu este totdeauna obligatorie și necesară.

Angiografia cu substanță de contrast nu este necesară dacă diagnosticul de embolie arterială acută este evident (de exemplu trombus intracardiac sau în anevrism aortic, sau vegetații endocarditice decelate ecocardiografic); în acest caz intervenția chirurgicală – embolectomia – se poate practica imediat. Dacă însă mecanismul ocluziei nu este clar, efectuarea arteriografiei este necesară pentru diagnostic și stabilirea conduitei terapeutice.

La examenul angiografic ocluzia embolică se caracterizează prin absența circulației colaterale, linie netă de demarcație între lumenul opacifiat al vasului și embolusul obstruant, aspectul normal al celorlalte vase ca și al arterei obstruate proximal de ocluzie (lumen, pereți). În contrast cu acest aspect, în ocluzia trombotică examenul angiografic arată leziuni stenotice și pe alte vase, iar demarcația la nivelul trombusului este neregulată, substanța de contrast infiltrându-se în porțiunea proximală a trombusului; este caracteristică, de asemenea o rețea bogată de colaterale, dezvoltată datorită ischemiei cronice, preexistente ocluziei acute. *Există însă și embolii pe vase cu obstrucții aterosclerotice*; în aceste situații este foarte dificil de stabilit dacă mecanismul ocluziei este trombotic sau embolic.

În concluzie, în ocluzia trombotică angiografia preoperator este foarte necesară pentru a stabili locul ocluziei, pentru a evalua fluxul distal și a stabili posibilitățile de reconstrucție a vasului.

Disecția acută de aortă se poate manifesta uneori cu pierderea bruscă a pulsului arterial periferic și ischemie arterială acută (în disecțiile aortei terminale).

Diagnosticul este sugerat clinic de prezența unei dureri violente, apărută brusc în toracele anterior sau interscapulovertebral, cu iradiere în lombe, abdomen și membrele inferioare și însoțită de transpirații, inegalitate de puls arterial, hipotensiune arterială, hematurie sau oligoanurie, la bolnavii cunoscuți cu hipertensiune arterială severă. Diagnosticul este confirmat de examenul radiologic toracic, ecografia transesofagiană, ecografia abdominală și tomografia computerizată. Aortografia cu substanță de contrast permite diagnosticul de certitudine, dar nu este totdeauna necesară.

Phlegmatia cerulea dolens. Tromboza iliofemurală profundă poate evolua cu ischemie arterială asociată atunci când edemul masiv comprimă arterele; bolnavul prezintă durere intensă, edem important al coapsei şi gambei şi cianoză care sunt prezente la debut. Manifestările clinice se deosebesc astfel de cele din ischemia arterială acută în care edemul şi flebita apar tardiv, la mai multe ore după instalarea durerii, iar modificările tegumentare nu sunt atât de severe ca în tromboza iliofemurală profundă.

Afecţiuni neurologice. Când durerea ischemică este mai puţin intensă şi predomină paresteziile şi deficitul motor, diagnosticul de ischemie arterială acută poate fi mai puţin evident, iar manifestările clinice pot fi atribuite unei paralizii de origine neurologică. Cercetarea atentă a pulsului şi modificările cutanate constituie cheia diagnosticului pentru originea ischemică a manifestărilor neurologice.

Stările cu debit cardiac redus. Hipovolemia, stările de şoc la bolnavii cu arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare poate mima ischemia arterială acută. Diagnosticul afecţiunii care a determinat starea de şoc permite diferenţierea de originea primară arterială a manifestărilor de ischemie periferică.

FORME SPECIALE ALE ISCHEMIEI ARTERIALE ACUTE

Ocluzia acută aortoiliacă. Aorta terminală şi arterele iliace comune pot fi obstruate acut prin embolii masive (embolus în „şa"), disecţie aortică, traumatism aortic sau tromboză spontană.

Cauzele emboliilor sunt comune cu a celorlalte embolii sistemice.

Manifestări clinice. Debutul este brutal cu durere violentă în ambele membre inferioare şi în coapse, aria lombosacrată şi perineu, parestezii sau slăbiciune musculară simetrică. La examenul fizic tegumentele ambelor membre inferioare sunt palide, reci, apoi devin marmorate şi ulterior cianotice, când începe instalarea gangrenei (iniţial distal la nivelul degetelor). Evoluţia rapidă şi brutală a manifestărilor ischemice se explică şi prin faptul că spre deosebire de ocluzia cronică aortoiliacă, obstrucţia acută embolică nu permite formarea de circulaţie colaterală. Pulsul arterial femural este absent bilateral. Suferinţa ischemică neuromusculară se manifestă prin abolirea reflexelor osteotendinoase, tulburări de sensibilitate cutanată începând de la jumătatea coapsei în jos; slăbiciunea musculară evoluează progresiv către pareză ischemică şi dacă nu se repermeabilizează aorta terminală apare necroză musculară ischemică. Apariţia în circulaţie a mioglobinei şi altor produşi de liză celulară masivă precipită producerea necrozei tubulare acute cu insuficienţă renală acută, hiperkaliemiei şi şocului.

Necroza ischemică se poate complica cu stare septică şi moartea se produce în timp foarte scurt.

Diagnostic. Alte afecţiuni care pot genera manifestări clinice similare sunt tromboza bifurcaţiei aortice pe leziuni aterosclerotice preexistente (istoric de claudicaţie şi lipseşte o sursă emboligenă) şi disecţia de aortă abdominală (examenul radiologic şi ecografic şi TC abdominală clarifică diagnosticul).

Angiografia cu substanță de contrast este rareori necesară pentru confirmarea diagnosticului, dar manifestările clinice sugestive sunt de obicei suficiente pentru instituirea terapiei chirurgicale de urgență.

Tratament. De elecție se efectuează embolectomia cu sondă Fogarty (sondă cu balonaș care se introduce în artera femurală retrograd și după ce vârful sondei trece de embol, se umflă balonașul din vârful sondei și se retrage sonda, care antrenează astfel embolusul). Dacă embolectomia este ineficientă, se practică extracția embolului prin aortotomie directă transabdominală. Dacă intervenția chirurgicală se practică rapid, membrele sunt salvate în proporție de 80–90%. Postoperator se instituie tratament anticoagulant cu heparină și ulterior cumarinice a cărui durată se stabilește în funcție de afecțiunea care a generat accidentul embolic.

În absența anticoagulării până la 25% din bolnavi au recurențe embolice.

Emboliile ateromatoase. Fragmentele din plăci de aterom, denumite și embolii colesterolice, de dimensiuni mici, realizează de obicei microembolii viscerale sau în membre; rareori fragmentele mai mari determină obstrucția embolică a arterelor mari. Cauzele cele mai frecvente ale acestor embolii sunt manipulările chirurgicale și cateterizările aortice, ca și anticoagularea pe termen lung, care poate determina hemoragii în placa de aterom cu ruptura plăcii.

Cele mai importante manifestări clinice ale emboliilor colesterolice sunt pancreatita acută și insuficiența renală produse de microinfarcte. Uneori mai pot apărea: hipertensiune arterială (prin mecanism renovascular), sângerări digestive prin microinfarcte mezenterice și manifestări neurologice focale.

Emboliile colesterolice în arterele membrelor inferioare se manifestă prin durere și leziuni peteșiale și echimotice în extremități și uneori gangrenă ischemică și necroză cutanată, în special la degete, în condițiile prezenței pulsațiilor arteriale în teritoriul respectiv. Aspectul poate fi similar cu o vasculită, dar leziunile nu sunt generalizate.

Tratamentul medicamentos (anticoagulant) nu are eficiență. În prezența recurențelor se poate practica endarterectomie pentru a aboli sursa de microembolii (plăcile extinse de aterom) sau grefă vasculară.

Tromboza aortică. Mai rar obstrucția acută a aortei distale se produce prin tromboză pe leziuni aterosclerotice avansate sau, foarte rar, „tromboză primară" la pacienți fără ateromatoză, dar cu deficit de antitrombină III. Manifestările clinice sunt de tip acut și intervenția chirurgicală de urgență este tratamentul de elecție. Se poate practica și tratament trombolitic cu activator tisular de plasminogen, iar unele cazuri pot fi soluționate prin angioplastie transluminală percutană.

Ischemia arterială acută a membrelor superioare. Cauzele cele mai frecvente includ: obstrucție prin emboli cu originea în cavitățile cardiace stângi și, mai rar, din anevrisme sau plăci ateromatoase vasculare proximale. Cele mai multe ocluzii in situ sunt provocate de traumatisme vasculare directe, tromboză anevrismală și, rareori, tulburări ale coagulării.

Bolile acute sau cronice ale microcirculației pot afecta și membrele superioare.

Manifestările clinice asociază semne de ischemie digitală mergând până la necroză tisulară distală și fenomene Raynaud, care apar mai frecvent decât în afectarea arterelor membrelor inferioare.

EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Eficacitatea tratamentului obstrucției arteriale acute este condiționată de calitatea și promptitudinea terapiei. Când bolnavii sunt vârstnici, au afectare cardiovasculară extensivă, boli sistemice sau tratamentul a fost instituit tardiv, mortalitatea rămâne crescută, chiar și dacă se obține reperfuzia arterială.

De la apariția embolectomiei cu sondă Fogarty mortalitatea spitalicească pentru acești bolnavi s-a redus de la 30–50% la 15–30%. Decesul după embolectomie se datorează infarctului miocardic, emboliilor pulmonare și emboliilor arteriale recurente.

Salvarea membrului inferior ischemic este posibilă în prezent în 85–95% din cazurile operate. Amputația este mai frecvent necesară la bolnavi care au arteriopatie obliterantă preexistentă ocluziei acute arteriale și boală coronariană.

Recurența postoperatorie a emboliilor se produce în 7–12% din cazuri și este semnificativ redusă de utilizarea anticoagulării postoperator.

În absența tratamentului ischemia arterială acută se soldează de obicei cu gangrenă, insuficiență renală acută, stare septică și deces.

TRATAMENT

Scopul terapiei este de a împiedica extinderea trombusului și de a repermeabiliza vasul obstruat. Indiferent de cauza ischemiei arteriale acute, în prima etapă tratamentul medical este același.

Terapia medicală 1. *Tratamentul anticoagulant.* Anticoagularea cu heparină trebuie începută imediat ce s-a diagnosticat ischemia arterială acută (exceptând disecția aortică cu ischemie acută în membrele inferioare), înainte de efectuarea angiografiei sau a unei intervenții chirurgicale de urgență.

Dozele uzuale de heparină sunt 5 000 U administrate i.v. în bolus urmate de perfuzie i.v. cu 1 000–1 200 U heparină pe oră. Administrarea intermitentă la 3–4 ore, a 5 000 U de heparină, furnizează nivele de anticoagulare inconstante și rezultate mai puțin bune în obstrucțiile arteriale.

Dozele terapeutice de heparină împiedică propagarea trombusului în circulația colaterală și administrarea sa corectă poate fi cheia evitării amputației membrului ischemic. Ajustarea dozelor de heparină se face cu controlul timpului parțial de tromboplastină (APTT) ce trebuie menținut la valori de 1,5–2 ori față de control.

Au fost propuse și alte regimuri de anticoagulare, de exemplu doze mari, de 20 000 U heparină în bolus inițial, urmată de perfuzie i.v. cu 2 000–4 000 U pe oră. Rezultatele acestui regim de anticoagulare ar fi mai bune în ceea ce privește salvarea membrului ischemic, dar cu risc de sângerare foarte mare. Această variantă de tratament poate fi acceptată numai în situații de excepție, când membrul ischemic este neviabil, cu ischemie severă în care intervenția chirurgicală de revascularizare nu poate aduce nici un beneficiu.

2. *Terapia trombolitică,* singură sau combinată cu angioplastie transluminală a fost utilizată în ultimii ani ca o terapie nonoperativă în ocluzia arterială acută. Streptokinaza (SK) a fost utilizată inițial, dar în prezent este folosită urokinaza (UK) datorită antigenicității sale mai reduse și conversiei directe a

plasminogenului în plasmină. UK este considerată ca trombolitic de elecție pentru administrarea intraarterială, împreună cu activatorul tisular de plasminogen (t-PA).

Indicația de elecție a trombolizei intraarteriale este ocluzia prin tromboză, atât pe vase aterosclerotice, cât și în tromboza grefelor de *by-pass* la membrele inferioare și superioare. Tromboliza permite restabilirea fluxului sanguin prin vas și abolind ischemia acută permite definirea modificărilor morfopatologice și planificarea tipului de intervenție: angioplastie sau *by-pass*. De asemenea tromboliza deschide patul distal vascular obstruat și permite reconstrucția vasculară în situații ce par inițial inoperabile. Tromboliza poate fi o alternativă terapeutică atunci când intervenția chirurgicală pentru ischemie arterială acută este contraindicată (infarct miocardic recent) sau când există embolism sau tromboze distale în patul vascular periferic, ce nu pot fi rezolvate prin embolectomie sau angioplastie.

Tehnica trombolizei intraarteriale constă de obicei în administrarea UK în doză de 4 000 U/minut sau SK 2 000–5 000 U/min pe un cateter inserat în artera trombozată, cu vârful cateterului înfundat în trombus. Cateterul se menține mai multe ore (în medie 24 ore) și se avansează progresiv în arteră, pe măsură ce trombusul se lizează, sub control angiografic repetat la 4–8 ore. Durata administrării tromboliticului (între 24–72 ore) este dictată de: producerea dezobstrucției vasului, absența unei dezobstrucții suplimentare timp de mai multe ore, sau apariția complicațiilor.

Prin această metodă pot fi recanalizate arterele trombozate într-o proporție de 82%. După tromboliză se poate decide efectuarea chirurgiei de *by-pass* sau angioplastiei. Tromboliza se poate efectua și în ocluziile embolice, dar intervenția chirurgicală de embolectomie este o metodă mult mai simplă și mai rapidă de rezolvare. Datorită faptului că tromboliza necesită un interval de până la 72 ore pentru a dezobstrua complet vasul, ea nu pare o metodă indicată în situații de ischemie avansată, în care este necesară o intervenție urgentă pentru a salva membrul ischemic de la amputație.

Reacțiile adverse ale trombolizei intraarteriale sunt mai puțin severe decât ale trombolizei sistemice, dar tromboliza interarterială este contraindicată în aceleași situații ca și tromboliza sistemică. Există în plus riscul embolizărilor mici, distale, prin liza trombusului principal, dar această metodă poate rezolva majoritatea cazurilor cu ischemie arterială acută pe vase native sau grefe.

3. *Alte măsuri terapeutice*. Concomitent cu terapia anticoagulantă sau trombolitică se administrează analgetice pentru controlul durerii (sunt necesare deseori opiacee); se inițiază de asemenea terapia insuficienței cardiace, ischemiei miocardice, tulburărilor de ritm și altor afecțiuni sistemice prezente.

Îngrijirea locală a membrului ischemic comportă câteva măsuri obligatorii: menținerea membrului într-o poziție ușor declivă (la 15°) și evitarea poziției ridicate, în care se reduce și perfuzia capilară; păstrarea unei temperaturi ambiante de 26–30° și evitarea expunerii la temperaturi mai mari (sticle cu apă caldă) care pot produce arsuri. Terapia vasodilatatoare poate fi instituită, dacă intervenția chirurgicală întârzie, dar eficacitatea sa este modestă.

Terapia operatorie. În ocluzia arterială acută embolică intervenția chirurgicală de urgență este *embolectomia*, practicată cu sonda cu balonaș Fogarty. Pacientul diagnosticat cu ischemie arterială acută, de cauză foarte probabil embolică, trebuie inițial anticoagulat rapid cu heparină și evaluat prompt (funcție

cardiacă, ischemie miocardică, aritmii, echilibru hidroelectrolitic, funcție renală); *embolectomie se practică în urgență* (interval optim 6 ore de la debutul ischemiei acute arteriale) chiar fără angiografie, cu anestezie locală și incizie minimă în regiunea inghinală ce permite introducerea în artera femurală a sondei Fogarty. Acest tip de intervenție constă în trecerea sondei cu balonul dezumflat până ce vârful sondei trece de locul obstrucției, apoi se umflă balonașul și se retrage sonda, extrăgând astfel și trombusul; manevra se repetă de mai multe ori până nu se mai extrag fragmente de cheag. Forțarea extracției sondei cu balonaș determină leziuni endoteliale.

În obstrucțiile trombotice pe vase cu leziuni obstructive aterosclerotice, *trombectomia poate fi tentată cu sonda Fogarty*, dar rezultatele sunt de obicei mediocre, iar ischemia se poate agrava.

Din acest motiv, ocluzia acută trombotică spre deosebire de cea embolică, beneficiază mai mult de *terapia chirurgicală de reconstrucție arterială* prin proceduri de *by-pass* sau endarterectomie. Aceste tipuri de intervenție necesită efectuarea arteriografiei cu substanță de contrast pentru identificarea leziunilor vasculare și planificarea tipului de operație, ceea ce impune temporizarea intervenției chirurgicale (și deci evitarea operației în urgență), atât cât este posibil, în funcție de viabilitatea membrului ischemic. Un alt motiv de a temporiza intervenția chirurgicală este posibilitatea ca tromboza să se repete postoperator, distal sau proximal de locul intervenției chirurgicale, compromițând astfel intervenția de reconstrucție arterială.

Temporizarea intervenției chirurgicale permite, de asemenea, dezvoltarea circulației colaterale, care poate îmbunătăți rezultatele intervenției chirurgicale.

Intervalul de timp în care poate fi temporizată intervenția chirurgicală față de debutul manifestărilor de ischemie arterială acută trombotică depinde de viabilitatea membrului ischemic: prezența sensibilității tactile arată că membrul este încă viabil; paralizia ischemică și pierderea sensibilității tactile sunt însă semne grave care obligă la terapie urgentă de revascularizație pentru a salva membrul de amputație.

Tipul de intervenție chirurgicală de reconstrucție arterială depinde de aspectul angiografic: când artera prezintă un segment scurt trombozat, iar lumenul distal este vizibil la angiografie, trombectomia urmată de endarterectomie poate fi o intervenție eficientă. Când tromboza este întinsă pe un segment vascular lung și este situată distal, endarterectomia nu este indicată, preferându-se chirurgia de *by-pass*.

Măsuri terapeutice postoperatorii. Dacă se menține o ischemie arterială reziduală după tratamentul medical și chirurgical, aceasta se poate ameliora în interval de zile sau de săptămâni, prin menținerea în repaus a membrului afectat. *Mobilizarea* se face numai după dispariția durerii în repaus sau la mers.

Tratamentul anticoagulant se reia imediat postoperator pentru a evita reocluzia arterială și complicațiile tromboembolice venoase. Deoarece heparina crește incidența complicațiilor la nivelul plăgii și formarea tardivă de false anevrisme arteriale, se preferă cumarinicele orale. Dacă sursa emboliilor a fost înlăturată, anticoagularea se continuă până la mobilizarea completă. Dacă sursa de embolii sau posibilitatea de reocluzie se mențin, anticoagulantele se continuă indefinit.

TULBURĂRILE VASCULARE FUNCȚIONALE

Tulburările funcționale ale arterelor periferice sunt perturbări ale circulației arteriale a extremităților produse prin dereglări ale vasomotricității. Tulburările pot fi produse de anomalii funcționale sau de boli organice vasculare și afectează teritoriul cutanat și subcutanat al extremităților, provocând modificări de temperatură, culoare, sensibilitate și troficitate. Tulburările vasomotorii pot fi paroxistice sau permanente.

FENOMENUL RAYNAUD ȘI BOALA RAYNAUD

Definiție. Fenomenul Raynaud este un sindrom care se manifestă prin accese de paloare și cianoză a degetelor în condiții de frig sau la emoții. Descrierea originală pe care Raynaud o făcea afecțiunii era de „sincopă, asfixie locală și gangrenă simetrică a extremităților". Când tulburarea este primară, se numește *boală Raynaud,* iar când se asociază unei alte afecțiuni sau cauze decelabile, se numește *fenomen Raynaud* (sau sindrom Raynaud).

ETIOLOGIE

Boala Raynaud este cea mai frecventă formă a acestor tulburări vasomotorii, cauza este necunoscută și afecțiunea este mult mai frecventă la femei (60–90% din cazuri). Primele crize apar în tinerețe (frecvent la pubertate), dar și la menopauză. Incidența crescută a bolii Raynaud în aceste etape la femei a fost explicată inițial prin creșterea tonusului vegetativ sau prin tulburări endocrine; ulterior s-a descoperit că accesele Raynaud pot fi induse după blocarea nervilor simpatici, iar cauza bolii ar putea fi o anomalie a peretelui vascular care-l face hiperreactiv la efectul vasoconstrictor al frigului, rezultând vasospasm arterial la nivelul degetelor.

În prezent se știe că în boala Raynaud nu există hiperreactivitate arterială la administrarea de noradrenalină intravascular, iar din determinările concentrațiilor tisulare ale catecolaminelor la nivelul extremităților rezultă că nu se eliberează catecolamine în cantitate crescută local.

Mai recent au fost explicate aceste tulburări vasomotorii prin eliberarea de substanțe vasoactive plachetare (tromboxan A_2, serotonină). Este posibilă și perturbarea funcției emdoteliale vasculare.

Unii pacienți asociază fenomene Raynaud cu migrenă sau hipertensiune pulmonară primitivă, sugerând o anomalie sistemică ce predispune la vasospasm arterial în anumite teritorii.

FIZIOPATOLOGIE. MORFOPATOLOGIE

Tulburările fiziopatologice constau dintr-o ischemie paroxistică, tranzitorie, care evoluează tipic într-o fază sincopală, urmată de o fază asfixică. Paloarea din timpul accesului se datorează spasmului intens la nivelul arteriolelor degetelor, care determină o reducere marcată a perfuziei tisulare (faza sinco-

pală). Ulterior spasmul diminuă, iar sângele capilar şi venos are o diferenţă arteriovenoasă importantă, hemoglobina fiind intens desaturată, ceea ce dă culoarea cianotică a extremităţilor care urmează după paloarea iniţială (faza asfixică). Dacă mâna este expusă la o temperatură ambiantă mai mare, cianoza distală este înlocuită de o coloraţie roşiatică determinată de hiperemia reactivă (vasodilataţie intensă indusă de ischemia tisulară). Fluxul sanguin distal poate fi normal între accese, dar este redus la bolnavii care au tulburări trofice. *Factorul declanşant al crizelor este expunerea la frig.* Imersia mâinilor în apă foarte rece se foloseşte ca test diagnostic pentru provocarea acceselor. Cel mai frecvent crizele apar iarna, dar şi emoţiile pot declanşa aceste crize.

Sub aspect *morfopatologic*, în etapele iniţiale ale bolii Raynaud, vasele sanguine de la nivelul extremităţilor afectate au aspect histologic normal. Pe măsură ce boala se învecheşte apar îngroşarea intimei şi hipertrofia mediei arteriolare, ambele modificări fiind foarte probabil rezultatul vasospasmului repetat. Când se instalează tulburările trofice, cu aspect de necroză locală la degete sau sclerodactilie, este prezent tabloul histologic de boală obstructivă a arterelor digitale, cu tromboze pe micile arteriole şi modificări ale intimei şi mediei vasculare.

TABLOU CLINIC

Tipic, tulburările vasomotorii din *boala Raynaud evoluează în 3 stadii:*

– *faza sincopală* inaugurează criza şi debutează la nivelul extremităţilor mâinilor; falangele distale devin foarte palide, livide, ceroase, reci. Ischemia poate progresa apoi proximal afectând în totalitate degetele, uneori toată mâna şi chiar antebraţele. Pot fi afectate şi degetele de la picioare, uneori nasul, urechile şi bărbia. Frecvent se asociază parestezii la nivelul degetelor şi chiar abolirea sensibilităţii tactile. Pulsaţiile arteriale periferice sunt prezente;

– *faza asfixică* urmează după câteva minute fazei precedente; cianoza instalată are aceeaşi topografie ca cea a palorii. În această perioadă degetele rămân reci, sunt uşor tumefiate-edemaţiate, bolnavii având parestezii, senzaţie de arsură sau chiar durere acută în regiunea afectată. Mobilitatea degetelor este diminuată şi, ca şi în faza precedentă, este prezent un grad de impotenţă funcţională;

– *faza de vasodilataţie reactivă* sau hiperemie, cu căldură locală şi înroşirea tegumentelor poate să nu fie atât de net conturată; ea precede restabilirea culorii normale a tegumentelor la sfârşitul crizei, care, cel puţin la începutul bolii, durează câteva minute sau mai rar zeci de minute.

În perioada dintre accese, degetele sunt normale sau păstrează o discretă culoare cianotică.

Crizele pot să aibă caractere atipice: forme incomplete în care există numai paloare pură (mai ales la debutul afecţiunii), forme cu cianoză pură, durabilă, forme cu eritroză secundară (diferită de eritermalgie, deoarece temperatura cutanată nu este crescută) şi forme mixte, cu alternanţă de zone palide şi cianotice (în faze avansate ale bolii). Evoluţia bolii Raynaud este imprevizibilă. Boala se poate agrava la climax. Unii pacienţi au crize rare în cursul iernii, în timp ce alţii prezintă agravarea progresivă a bolii prin crize care devin mai frecvente şi mai intense, afecţiunea devenind astfel invalidantă.

Fenomenul (sindromul Raynaud) necesită o cercetare amănunțită a cauzelor posibile, bazată pe anamneză și examen clinic, completat cu explorări paraclinice. Se pot identifica astfel cauze locale, regionale sau generale.

1) **Cauze locale.** *Microtraumatismele profesionale* cronice la mâini care se întâlnesc la muncitorii care folosesc pickhammer pot fi cauza unui sindrom Raynaud. Vibrațiile mecanice par a sensibiliza arterele digitale, astfel că fenomenele Raynaud survin mai ușor la frig. Tulburarea vasomotorie afectează în special mâna cu care se manevrează instalația, dar poate deveni bilaterală.

Afecțiunea are evoluție benignă și tulburările trofice sunt rare; dacă simptomele sunt severe se poate efectua simpatectomie.

Ocluzia profesională a arterelor mâinii (arcada palmară sau colateralele digitale) poate surveni la muncitorii care țin strânse mâinile pe utilaje în timpul lucrului, rezultând fenomene Raynaud unilaterale și ulcere dureroase la nivelul degetelor.

Algodistrofia reflexă a extremităților, posttraumatică sau postchirurgicală, se asociază cu fenomen Raynaud unilateral; sunt prezente, de asemenea, dureri difuze de tipul cauzalgiei, parestezii, edem al mâinii, atrofie cutanată, cianoză, hipotermie și osteoporoză difuză la nivelul mâinii sau piciorului afectat.

Sindromul de tunel carpal asociază fenomene Raynaud cu semne de atingere a nervului median: parestezii și arsuri nocturne, jenă în mișcarea primelor 3 degete, hiperestezie superficială, atrofie tenară și diminuarea forței mușchiului abductor și opozant al policelui.

2) **Cauze regionale.** Fenomenele Raynaud apar asociate sindromului *de coastă cervicală, sindromului defileului scalenic,* sindromului de *compresie costoclaviculară* și *sindromului de hiperabducție.* Manevrele tipice de provocare permit de obicei identificarea compresiei arteriale asociate.

3) **Cauze generale.** *Bolile de colagen* constituie cauze frecvente ale fenomenelor Raynaud. Scleroza sistemică (sclerodermia) se asociază adesea, de la debut, cu un sindrom Raynaud bilateral, tipic. Adeseori însă, fenomenul Raynaud este atipic, manifestat prin cianoză sau paloare permanentă a extremităților și survine concomitent cu modificările tegumentare scleroatrofice. În unele forme de sclerodermie fenomenul Raynaud poate precede cu câteva luni sau chiar ani apariția semnelor clinice de boală, diagnosticul de sclerodermie fiind dificil în această etapă.

Alte boli de colagen se asociază cu fenomen Raynaud: lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, și, foarte rar, dermatomiozita, poliarterita nodoasă sau vasculitele sistemice.

Trombangeita obliterantă poate fi inaugurată de apariția unor fenomene Raynaud. Diagnosticul de trombangeită este sugerat de prezența fenomenelor Raynaud la un bărbat tânăr, mare fumător, cu afectare predominent la nivelul membrelor inferioare și apariția concomitentă de flebite superficiale și ocluzii arteriale pe vase mici.

Ateroscleroza obliterantă se asociază foarte rar cu fenomene Raynaud, mai ales la nivelul membrelor inferioare, după vârsta de 50 ani. Absența pulsului arterial și prezența altor determinări aterosclerotice permit diferențierea de boala Raynaud.

4) **Alte cauze.** Fenomen Raynaud a fost descris la muncitorii din industria de mase plastice, în intoxicația cu ergotamină la pacienții cu migrene severe, în intoxicații cu plumb, arsenic sau tallium, și foarte rar în tratamentul cu clonidină.

Cauze hematologice. Bolile hematologice asociate cu fenomene Raynaud sunt în principal crioglobulinemiile; tulburările sunt probabil consecința precipitării intravasculare reversibile a acestor proteine. Intoleranța la frig în aceaste boli se asociază cu concentrații mari de crioglobuline. Crioglobulinemia – în afară de cea esențială – apare cel mai frecvent în mielomul multiplu, mecroglobulinemia Waldenström, lupusul eritematos sistemic sau în leucozele cronice.

Fenomenul Raynaud asociat cu aglutinine la rece și urticarie la rece, cu anemie hemolitică dobândită și hemoglobulinurie paroxistică la frig, se întâlnesc în macroglobulinemia Waldenström și limfoame.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul fenomenelor Raynaud se poate face pe baza anamnezei, dacă se poate stabili legătura între descrierea acceselor vasospastice și expunerea la frig. Dacă descrierea nu este clară, se poate provoca accesul prin imersia mâinilor în apă rece (10–15°); rezultatul negativ al testului de provocare nu exclude boala.

În cazurile tipice diferențierea fenomenului Raynaud de acrocianoză este simplă: în acrocianoză modificările de culoare sunt persistente și constau în principal în cianoză și nu paloare, iar tegumentele sunt umede, transpirate, în timp ce în fenomenul Raynaud sunt uscate; acrocianoza produce extrem de rar tulburări trofice.

Modificările de culoare produse de obstrucția unor artere mari (ateroscleroză, vasculite, embolii sau tromboză) sunt dispuse mai puțin pe extremități și mai des sunt extinse la tot membrul, sunt asimetrice, iar pulsațiile arteriale sunt absente. Totuși, fenomenele Raynaud secundare pot fi prezente și în aceste boli.

Diferențierea între boala Raynaud și fenomenele Raynaud se bazează pe excluderea unor cauze cunoscute ale fenomenului Raynaud.

Diagnosticul pozitiv și diferențial necesită deseori explorări paraclinice amănunțite (examene hematologic și imunologic, electroforeza proteinelor serice, crioglobuline și aglutinine la rece, explorări radiologice, examinare Doppler vasculară și rareori angiografie cu substanță de contrast – în special pentru unele forme de sindrom Raynaud).

COMPLICAȚII

În evoluția bolii poate apărea *gangrena uscată*, localizată, foarte dureroasă, la nivelul pulpei degetelor; suprainfecția și *supurația* la acest nivel determină exereza chirurgicală a extremității afectate a degetului. De asemenea se produce o *acroscleroză progresivă*, exprimată prin atrofia, subțierea și uscarea zonelor tegumentare afectate; desenul epidermic se șterge, iar unghiile devin groase, friabile. Degetele se efilează, falangele se decalcifiază și se

instalează *sclerodactilia progresivă*. Pilozitatea de pe fața dorsală a degetelor dispare, iar *ulcerațiile*, în special periunghiale, prin vindecare lasă mici cicatrice.

Prognostic. Boala Raynaud are în general prognostic bun și mortalitate redusă, riscul cel mai important fiind amputația de degete dacă apar leziuni necrotice (1% din bolnavi). Aproximativ jumătate din bolnavii cu boală Raynaud se ameliorează sau se vindecă complet după câțiva ani. Prognosticul fenomenelor Raynaud (secundare) depinde de evoluția bolii de bază. Prognosticul poate fi prost în sclerodermie, cu evoluție spre ulcerații ale extremităților.

TRATAMENT

Decizia terapeutică trebuie să ia în considerare severitatea și frecvența atacurilor ischemice.

Pacienții trebuie să *evite expunerea la frig a extremităților* (și a întregului corp) sau protejarea prin îmbrăcăminte călduroasă sau utilizarea de sisteme electrice portabile, de încălzire a mâinilor și picioarelor. Fumatul, care induce de obicei vasoconstricția, este contraindicat. În formele severe de boală sau sindrom Raynaud, însoțite de tulburări trofice sau ulcerații, este necesar tratamentul medicamentos destinat a reduce spasmul arterial.

Blocantele de calciu sunt eficace la majoritatea bolnavilor. Alte grupe de medicamente includ alfa-blocante (fenoxibenzamina, tolazolina, prazosin), medicamente care interferă cu activitatea nervoasă simpatică (rezerpina, alfametil dopa, guanetidina), vasodilatatoare (PGE_1, PGE_2, PGI_2, nitroglicerina) și ACE inhibitori. Pomada cu nitroglicerină poate preveni apariția acceselor vasospastice la mâini.

Simpatectomia preganglionică rămâne o alternativă ultimă, la pacienții cu simptome severe și care nu se ameliorează prin tratament medical. Ea nu trebuie efectuată prea târziu, după ce au intervenit tulburări trofice la degete, rezultat al modificărilor organice arteriolare. Rezultatele pot fi excelente în primele 6–12 luni, dar reluarea tulburărilor se produce la aproape 1/2 din pacienții cu boală Raynaud.

ACROCIANOZA

Este o tulburare vasculară funcțională, caracterizată prin cianoza simetrică a mâinilor și mai rar a picioarelor, însoțită de temperatură locală scăzută și variabil de hipersudorație, agravată de frig.

Etiologia afecțiunii este necunoscută. Predomină net la femei (80% din cazuri) și adesea debutează la pubertate. Printre cauzele declanșante pot fi consemnate o stare infecțioasă, expunerea la frig intens sau un traumatism cerebral. Acrocianoza se poate asocia cu tulburări neuroendocrine, dar la mulți pacienți nu se găsesc factori etiologici potențiali.

Mecanismul tulburărilor constă în vasoconstricția anormală a arteriolelor distale, probabil datorită unei sensibilități locale la frig și a unei hipertonii simpatice. Secundar spasmului arteriolar, se produc dilatarea capilarelor și a plexului venos subpapilar, încetinirea fluxului sanguin, desaturarea marcată a hemoglobinei și, în final, cianoză.

Explorarea marilor trunchiuri arteriale și a circulației venoase furnizează relații normale.

Manifestări clinice. Bolnavii prezintă cianoză de intensitate variată, cu sediu la mâini, mai rar la picioare, dar uneori și la urechi, nas, coate și fese. Intensitatea maximă a cianozei este la degete, la nivelul unghiilor și pulpei degetelor; ea este însoțită de tegumente umede și reci, uneori împăstate. Cianoza este mult accentuată de frig, emoții și ameliorată de căldură. În unele cazuri acrocianoza coexistă cu aspectul de livedo reticularis.

Afecțiunea este puțin simptomatică – uneori numai parestezii în regiunea cu cianoză – și tulburările trofice sunt neobișnuite.

Examenul clinic al pacienților este în rest normal.

Acrocianoza se întâlnește adesea la persoane cu tip longilin astenic, hiperemotive, cu manifestări vegetative intense și variate.

Diagnosticul acrocianozei nu ridică probleme deosebite. Ea trebuie diferențiată de cianozele de cauză generală, de fenomenul Raynaud sau de cianoza întâlnită în arteriopatiile obstructive.

În sindromul Raynaud cianoza este intermitentă și urmează unei perioade obligatorii de paloare locală, pe când în acrocianoză modificarea de culoare este permanentă. În arteriopatiile obstructive, în special la membrele superioare, cianoza însoțește alte semne de ischemie periferică, iar examenul arterelor mari arată diminuarea sau absența pulsațiilor, elemente complet deosebite față de acrocianoză.

Tratamentul acrocianozei este minim, aceasta fiind mai mult un fenomen inestetic decât o boală. Persoanelor afectate trebuie să li se recomande evitarea expunerii la frig, eventual fricțiuni alcoolizate sau băi calde la extremități. Medicamentele simpaticolitice și vasodilatatoare au efecte mici asupra tulburărilor.

LIVEDO RETICULARIS

Tulburarea se caracterizează prin cianoza neomogenă, ce desenează pe tegumente o rețea sau aspect marmorat sau pătat. Cianoza interesează picioarele, gambele și câteodată și coapsele și, mult mai puțin, membrele superioare și porțiunea inferioară a toracelui.

Modificările de culoare se intensifică la frig și diminuă la căldură. În afara aspectului estetic, bolnavii acuză parestezii și dureri, iar pe gambe și picioare pot apărea ulcerații cutanate foarte dureroase, trenante și recidivante, deși fluxul arterial în arterele mari este normal.

Anomalia funcțională este asemănătoare cu cea din acrocianoză: vasoconstricție la nivel arteriolar distal. Leziunile ulcerative apar rar și se datorează obstrucției arteriolare prin hipertrofie intimală și tromboză secundară.

Livedo reticularis poate însoți variate afecțiuni, incluzând intoxicații cu plumb și arsenic, embolii colesterolice, boli de sistem (poliarterita nodoasă, lupusul eritematos sistemic), crioglobulinemiile; cel mai frecvent însă nu se poate identifica nici o cauză.

Nu există un tratament specific, în afară de cel comun arteriopatiilor vasospastice.

ERITERMALGIA

Eritermalgia sau eritromelalgia este o tulburare vasculară funcțională periferică, caracterizată prin vasodilatație paroxistică la nivelul picioarelor, mai rar la mâini, însoțită de dureri intense, înroșirea pielii și creșterea temperaturii locale. Accesele dureroase sunt adesea declanșate de.căldură și ameliorate de frig.

Etiologie. Eritermalgia este adesea (60% din cazuri) o tulburare vasomotorie fără cauze cunoscute (eritermalgie idiopatică sau primară). Ea poate fi însă secundară, în cadrul HTA esențiale, policitemici vera, sau mai rar gutei, intoxicațiilor cu metale grele sau unor boli neurologice.

Mecanismul tulburărilor este corelat cu vasodilatația și hiperemia cutanată intense, ca răspuns la creșterea temperaturii ambiante; odată instalate, simptomele continuă, chiar dacă se reduce fluxul sanguin cutanat. Durerea pare generată de o sensibilitate anormală a terminațiilor nervoase cutanate la căldură sau distensia vaselor sanguine dilatate.

Manifestările clinice sunt dominate de accese paroxistice de eritem, însoțit de creșterea temperaturii cutanate locale și dureri intense. Accesele apar după efort, căldură locală, atmosferă cu temperatură crescută, uneori noaptea la căldura patului.

Durerea este primul semn al accesului; ea începe de obicei la plantă, cuprinde degetele și se poate extinde. Durerea este resimțită ca o senzație de căldură, arsură, până la o cauzalgie intensă. Regiunea dureroasă devine roză sau roșie, are temperatura locală crescută și poate deveni moderat tumefiată. Pulsațiile arteriale sunt normale la extremități, dar în acces pulsul poate fi mai amplu.

La începutul afecțiunii accesele sunt scurte și de intensitate moderată; în timp ele devin mai intense, durează ore sau zile. Pot apărea tulburări trofice minime, dar nu ulcerații sau gangrenă.

Diagnosticul eritermalgiei se face în timpul accesului pe baze clinice. Accesele pot fi induse prin încălzirea picioarelor și reduse prin introducerea membrelor în apă rece.

Diferențierea afecțiunii trebuie făcută de manifestările ischemice din trombangeită și arteriopatia obliterantă, sau de unele polinevrite periferice senzitive; temperatura locală este crescută în eritermalgie și scăzută sau normală în ischemia cronică periferică sau polinevrite.

Tratamentul constă în evitarea expunerii la temperaturi ridicate, în special la căldură uscată, aplicarea unei comprese reci sau administrarea de aspirină în doze mici (325–500 mg). Medicația vasoconstrictoare (metisergid, efedrină) sau propranolol pot fi uneori utile. În formele secundare de boală, terapia se adresează bolii de bază.

CAPITOLUL XXVIII

BOLILE VENELOR

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. V. PÂRVU

Bolile venelor, deseori ignorate, reprezintă un capitol important de patologie cardiovasculară, prin incidența lor deosebită și prin problemele de terapie și profilaxie pe care le ridică. Ele sunt comune serviciilor de medicină și chirurgie, dar mai toate specialitățile sunt confruntate cu apariția și evoluția adesea imprevizibilă a trombozei venoase profunde.

Afectarea venelor se datorează unor cauze intraluminale, parietale sau externe. Se produce astfel o perturbare a circulației venoase, de importanță variabilă, în raport cu gradul, localizarea și durata modificărilor pe care le provoacă. Consecințele fiziopatologice și clinice ale perturbării circulației venoase, din bolile venelor pot fi ușoare și nesemnificative sau extrem de grave.

O parte din afecțiunile venelor sunt studiate în cadrul patologiei medicale: tromboza venoasă profundă (TVP) sau tromboflebitele profunde, tromboflebitele superficiale și sindromul posttrombotic. În cadrul patologiei chirurgicale sunt studiate mai ales varicele membrelor inferioare, displaziile venoase, traumatismele și neoformațiile care afectează sistemul venos și o parte din complicațiile bolilor venoase. Întreg capitolul bolilor venelor reprezintă însă un capitol de patologie interdisciplinară la care își aduc aportul multiple specialități.

Date generale anatomofiziologice. Venele membrelor formează două rețele interconectate, una superficială și alta profundă. Venele superficiale ale membrelor își au originea în plexurile dermice, sunt situate în țesutul grăsos subcutanat și dau naștere la trunchiuri colectoare mai mari, pentru a se vărsa în

venele profunde. Venele profunde ale membrelor îşi au originea în muşchi, primesc tributare de la oase şi însoţesc arterele intermediare (supramusculare), pentru a forma la urmă vene mari (magistrale) unice, care se varsă în venele cave. Colectoarele superficiale comunică de-a lungul traiectului lor cu reţeaua venoasă profundă prin intermediul unor vene care perforează aponevroza profundă, denumite vene perforante sau comunicante (vene făcând legătura cu venele supramusculare). Atât venele superficiale mai mari, cât şi venele profunde şi venele perforante sau comunicante sunt prevăzute cu valvule semilunare, care nu permit refluarea sângelui spre periferie sau din venele profunde spre cele superficiale. În felul acesta fluxul venos se face unidirecţional, centripet, şi de la suprafaţă spre profunzime. O excepţie o constituie reţeaua anastomotică de la nivelul mâinilor, picioarelor şi a porţiunii distale a antebraţelor, unde circulaţia venoasă se face din profunzime spre suprafaţă. Reţeaua venoasă superficială de la nivelul trunchiului, capului şi a gâtului este asemănătoare cu cea a membrelor, dar nu există comunicante importante. Valvulele lipsesc în venele nenumite (trunchiurile brahiocefalice venoase), iliacele comune, venele cave şi majoritatea venelor viscerale.

Importanţa valvulelor pentru fluenţa circulaţiei venoase şi pentru protejarea venelor faţă de creşterile presiunilor intraluminale este foarte mare, mai ales pentru venele membrelor inferioare, care sunt supuse o mare parte din timp acţiunii gravitaţiei; valvulele fracţionează coloana hidrostatică lungă de sânge, făcând-o inofensivă. Absenţa sau insuficienţa valvulelor constituie un factor favorizant pentru varice.

Fluxul continuu al sângelui venos spre inima dreaptă se realizează în special prin intermediul forţei de contracţie a ventriculului stâng *(vis a tergo)* şi a forţei aspirative reprezentată de presiunea diastolică joasă din cavităţile cardiace drepte şi presiunea negativă intratoracică *(vis a fronte);* mai intervin în grade variate: presa abdominală, pulsaţiile arterelor adiacente, contracţia musculaturii membrelor, tonicitatea proprie a venelor musculare şi, între anumite limite, presiunea exercitată de ţesuturile perivenoase *(vis a letere).* Prezenţa valvulelor (situate la distanţă de 4-5 cm una de alta) este indispensabilă circulaţiei venoase unidirecţionale antigravitaţionale la nivelul membrelor inferioare în ortostatismul prelungit.

Presiunea venoasă (endoluminală) este rezultanta presiunii transmise de la polul arterial (modulată de tonusul arteriolelor precapilare) şi a vitezei de umplere a patului venos (dependentă de forţa de sucţiune, forţele laterale, capacitatea rezervorului venos şi volumul sanguin).

Venele, care sunt vase de presiune joasă (vase de capacitanţă) au pereţi subţiri şi sunt uşor deformabile. Musculatura, inervaţia şi reactivitatea lor sunt reduse, cu excepţia venelor cutanate, implicate în procesul de termoreglare, şi a venelor splanhnice. Venele muşchilor se comportă aproape ca nişte conducte inerte, propulsia sângelui făcându-se în special prin contracţia muşchilor respectivi.

Toate cauzele care modifică anatomic sau funcţional peretele venos, inclusiv valvulele, care diminuă eficienţa forţelor de propulsie, sau care cresc în mod critic coagulabilitatea sângelui pot provoca perturbări ale circulaţiei venoase, unele cu implicaţii grave.

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ

Tromboza venoasă profundă (TVP), denumită şi flebotromboză acută sau uneori tromboflebită profundă, este o afecţiune datorată producerii unui trombus, de obicei puţin aderent, într-o venă profundă. De regulă, este afectată o venă proximală sau distală a extremităţilor, a bazinului, venele cave sau o venă profundă a gâtului, care sunt obstruate complet sau parţial de un trombus; TVP poate fi cantonată şi în sinusurile venoase sau la nivelul diferitelor organe, mai ales abdominale, inclusiv la nivelul venei porte.

Stabilirea unui diagnostic precoce al TVP este deosebit de importantă, deoarece extensia trombozei este cel mai adesea rapidă, boala este potenţial letală (prin embolie pulmonară) sau invalidantă (prin sindrom posttrombotic), iar tratamentul profilactic este cel mai adesea eficace.

Incidenţă. Incidenţa exactă a TVP nu este cunoscută, dar *boala este mai frecventă decât se diagnostichează*. În peste 50% din cazuri manifestările clinice lipsesc, iar în peste 1/3 din cazurile suspectate clinic nu se constată tromboze. La examenele autopsice generale în 14% din cazuri se găsesc tromboze în venele profunde ale coapsei şi în 4% din cazuri în cele ale bazinului. Dacă examenele autopsice sunt efectuate ţintit sau pe loturi selecţionate, atunci incidenţa TVP poate ajunge până la 80% din cazuri. În 2/3 din cazurile de TVP confirmate autopsic coexistă embolii pulmonare. Studiile cu radiofibrinogen au detectat TVP la 50% din bolnavii cu fracturi de col femural, în jur de 25% la operaţii pe abdomen, la prostatectomizaţi, la histerectomizate sau la cei cu infarcte miocardice şi la 3% din mame, post partum.

Incidenţa TVP este mai mare în toate situaţiile în *care există stază venoasă prelungită,* hipercoagulabilitate sanguină şi leziuni intimale venoase, adică sunt prezenţi factorii de risc. TVP este mai frecventă la bolnavii în insuficienţă cardiacă, la imobilizaţi, obezi, operaţi sau traumatizaţi, la gravide, la cei cu boli venoase preexistente, la policitemici sau la neoplazici. TVP este de 5 ori mai frecventă la femeile care folosesc anticoncepţionale orale, de 10 ori mai frecventă la varicoşi decât la cei cu vene normale şi de 2 ori mai frecventă la obezi. Incidenţa depinde de tipul şi durata operaţiilor (operaţiile mari, traumatizante cresc incidenţa) şi întinderea traumatismelor (politraumatismele jumătăţii inferioare a corpului se însoţesc mai frecvent de TVP). *Incidenţa TVP creşte cu vârsta* (peste 40 de ani) şi este mai mare la femei. În 5% din cazurile de TVP nu se găseşte nici o cauză evidentă.

ETIOPATOGENIE

Triada lui Virchow, adică staza venoasă, leziunea peretelui venos şi hipercoagulabilitatea sângelui constituie cauza trombozei venoase. Cel mai adesea coexistă doi sau toţi cei trei factori.

Staza venoasă. Încetinirea fluxului sanguin constituie cauza cea mai frecventă de TVP. Sângele stagnează în special la nivelul sinusurilor venoase şi la confluenţa a două vene cu viteze de scurgere a sângelui diferite, favorizând marginaţia elementelor figurate, acumularea de factori de coagulare, dereglând probabil metabolismul endovenei şi diminuând eficienţa mecanismului

de spălare a endoteliului venos. Mecanismele prin care se realizează încetinirea fluxului venos sunt multiple (tabelul I).

TABELUL I

Mecanismele încetinirii circulației venoase*

Insuficiența cardiacă
Insuficiența arterială (stenoze sau obstrucții)
Hipervâscozitate sanguină
Hipovolemie importantă (mecanismul contractil compensator al venelor ineficient)
Venodilatație (inclusiv iatrogenă)
Meiopragia pereților venoşi cu dilatație (varice idiopatice)
Stenoze sau obstrucții venoase (intraluminale, parietale sau extrinseci)
Valvule venoase absente sau deteriorate, organic sau funcțional
Suprimarea sau diminuarea pompei musculare
Diminuarea presei abdominale (eventrații, hernii voluminoase)
Diminuarea sau inversarea presiunii negative intratoracice (obstrucții bronşice, insuficiența muşchilor respiratori)
Ortostatism prelungit (în cazul membrelor inferioare)

* Importanța pentru clinică este inegală

Staza venoasă constituie factorul patogenetic dominant sau unic în cazul TVP la bolnavii cu insuficiență cardiacă dreaptă, la cei imobilizați, inclusiv la hemiplegici şi paraplegici, la cei cu tumori abdominale voluminoase sau ascită importantă, la gravidele cu sarcină avansată, la varicoşi, la bolnavii cu sindrom posttrombotic sau la persoanele sănătoase care stau mult timp cu picioarele atârnânde, cum se întâmplă cu cele care fac călătorii lungi, aşezate pe banchete tari. Staza venoasă poate explica localizarea mai frecventă a TVP la nivelul membrului inferior stâng (vena iliacă comună stângă este comprimată de artera iliacă comună omonimă înainte de vărsarea ei în vena cavă sub un unghi deschis) şi la nivelul membrelor inferioare în general (ortostatism).

Leziunea peretelui venos. Spre deosebire de flebitele superficiale, importanța leziunii endovenei este mică în cazul TVP. Când poate fi detectată, leziunea endoteliului venos este cel mai adesea focală şi ar putea fi secundară trombozei. Există însă şi cazuri în care leziunea parietală este întinsă şi reprezintă cauza princeps a trombozei, aspectul fiind realmente de tromboflebită profundă.

Endoteliul vascular este o suprafață inactivă trombogenic, nepermițând aderarea trombocitelor circulante, dar lezarea lui îl face vulnerabil. Non-aderarea trombocitelor circulante pare a se datora încărcăturii electrice negative a stratului de plasmă adsorbit, de acelaşi fel cu cea a trombocitelor circulante. Stratul de plasmă conține substanțe anticoagulante şi antiagregante, iar celulele endoteliale secretă prostaciclină (PG I_2), care împiedică vasoconstricția. Dacă endoteliul venos suferă leziuni şi se produce o soluție de continuitate, sângele poate veni în contact cu straturile subendoteliale; se produce aderarea plachetelor, urmată de reacția de eliberare şi formarea trombusului plachetar. Un rol important în procesul de aderare plachetară îl are factorul von Willebrand (F VIII/v W), sintetizat de celulele endoteliale. Colagenul are şi proprietatea de a iniția coagularea endogenă (calea intrinsecă) prin activarea factorului Hageman (XII).

Leziunile inflamatorii ale peretelui venos capabile să producă *per se* o TVP sunt rare. Cel mai adesea inflamația se extinde de la nivelul venelor superficiale, mai ales varicoase, direct sau prin intermediul comunicantelor. Leziunile traumatice ale venelor profunde ale membrelor se însoțesc mai frecvent de tromboze, dar aici intervin aproape constant staza venoasă și hipercoagulabilitatea sângelui. TVP provocate de cateterele venoase, mai ales cele à demeure, se datorează agresiunii mecanice și/sau chimice (soluții iritante) asupra endovenei, la care se poate asocia infecția.

Hipercoagulabilitatea sângelui. O parte din TVP se însoțesc de hipercoagulabilitate sanguină. În majoritatea cazurilor de TVP hipercoagulabilitatea sanguină apare ca factor asociat, favorizant. Există însă câteva boli hematologice, cele mai multe cu caracter eredofamilial, în care hipercoagulabilitatea sanguină este singura cauză evidentă de TVP.

Menținerea fluidității sângelui este rezultanta interacțiunii pe de o parte a factorilor hemodinamici, reologici și parietali (factori biofizici), pe de alta a celor sanguini implicați direct în hemostază: trombocite, factorii plasmatici ai coagulării și sistemul fibrinolitic. În principiu, orice creștere a activității intrinseci a trombocitelor sau a activității factorilor plasmatici procoagulanți (direct sau indirect prin scăderea activității inhibitorilor) și orice scădere a activității sistemului fibrinolitic predispun sau provoacă TVP.

Hiperactivitatea plachetară (tabelul II) poate determina producerea rapidă a unui trombus hemostatic sau a unei tromboze venoase de importanță variabilă. Importanța diferitelor funcții ale trombocitelor în producerea TVP nu este clarificată, dar antiagregantele plachetare singure s-au dovedit ineficiente pentru profilaxia lor.

TABELUL II

Hiperactivitatea plachetară

Mecanism	*Circumstanțe clinice*
Număr crescut	După splenectomie Sindroame mielodisplazice După anticoncepționale orale
Trombocite mari	Idiopatic Infarct miocardic
Trombocite cu viață scurtă	Idiopatic După sângerări
Hiperadezivitate	Idiopatic După intervenții chirurgicale Infarct miocardic Diabet zaharat
Hiperagregabilitate	Idiopatic Trombocitemii esențiale Hiperlipoproteinemii tip II După anticoncepționale orale
Eliberare crescută de factori procoagulanți (FP 4, beta TG)	Idiopatic Coagulare intravasculară diseminată Purtători de valve cardiace artificiale Infarct miocardic Diabet zaharat

FP 4 = factor plachetar 4
TG = tromboglobulină

Hipercoagulabilitatea plasmatică poate rezulta din: a) creşterea activatorilor coagulării; b) scăderea activităţii inhibitorilor acestora; c) scăderea capacităţii de epurare a factorilor activaţi sau d) scăderea capacităţii fibrinolitice. În mod normal există un echilibru între factorii plasmatici ai coagulării, care circulă sub formă inactivă, şi cei care se opun activării sau activităţii lor; în caz de activare a factorilor coagulării, intervine un mecanism de epurare a excesului acestora, precum şi un mecanism de disoluţie a coagulului care nu mai este necesar pentru hemostază (fibrinoliză).

Activarea factorilor plasmatici ai coagulării se produce pe cele două căi, în parte comune, calea endogenă (intrinsecă) şi calea exogenă (extrinsecă), fiecare fiind constituită dintr-o cascadă de activări succesive, cu unele interacţiuni sinergice, al căror rezultat final este generarea de trombină, care transformă fibrinogenul în fibrină.

Administrarea de produse sanguine cu concentrate de factori de coagulare (II, VII, IX, X), care s-au activat parţial ar putea induce tromboză în anumite circumstanţe (insuficienţe hepatice), mecanismul fiziologic de epurare al acestora fiind depăşit. Deşi activarea factorilor plasmatici ai coagulării joacă probabil un rol în trombogeneză, totuşi nu se constată în TV modificări semnificative ale concentraţiei acestora.

Scăderea concentraţiei plasmatice sau a *activităţii inhibitorilor naturali ai coagulării* este capabilă să inducă TVP (tabelul III). Cunoaşterea acestor elemente este de dată mai recentă şi explică o parte din TVP fără factori de risc trombogeni.

Rezistenţa factorului V al coagulării la acţiunea de degradare a proteinei C activate. Este cea mai frecventă anomalie întâlnită la bolnavii cu TVP fără cauză aparentă, incidenţa ei situându-se între 20% şi 60% din cazuri. Se datorează în majoritatea cazurilor unei mutaţii la unul din perechea de nucleotizi 1691 a genei responsabile de codificarea factorului V al coagulării. Prin această mutaţie factorul V al coagulării, care îşi păstrează activitatea procoagulantă, devine rezistent la acţiunea proteolitică a proteinei C activate, instalându-se o stare trombofilă. Rezistenţa factorului V al coagulării la acţiunea proteinei C activate se întâlneşte la 7% din suedezi, iar cea prin mutaţia G 169 A şi gena factorului V, la 3% până la 5% din danezi. Mutaţia G 1691 A s-a însoţit de risc crescut, până la de 7 ori de TVP şi embolie pulmonară şi la vârstnici. Nu se cunoaşte care este tipul de anticoagulare cel mai potrivit.

Scăderea activităţii sistemului fibrinolitic favorizează progresia trombozei. Activarea plasminogenului în plasmină se face printr-o proteoliză limitată de către activatori de provenienţă endotelială sau extravasculară (vezi Tratamentul tromboemboliei pulmonare). Cei mai importanţi activatori fiziologici ai plasminogenului sunt activatorul tisular (t. PA, *tissue plasminogen activator*) urokinaza şi prourokinaza. La rândul lor, activatorii plasminogenului sunt neutralizaţi de mai mulţi factori plasmatici, cei mai bine studiaţi fiind alfa-2-antiplasmina şi inhibitorul activatorului plasminogenului, secretat de celulele endoteliale şi desemnat ca PAI-1 *(Plasminogen activator inhibitor-1)*, o protează care inactivează rapid atât t-PA cât şi pro-urochinaza (ambele fibrinospecifice). Plasmina hidrolizează fibrina şi unii din factorii plasmatici necesari coagulării, printre care şi fibrinogenul (fragmentul E este rezultatul hidrolizei acestuia). Activitatea plasminei este inhibată imediat de alfa-2-antiplasmina şi, în parte şi mai lent, de alfa-2-macroglobulina, alfa-1-antitripsina, AT III şi inactivato-

rul C 1 (o esterază). Liza cheagului este facilitată de adsorbţia plasminogenului şi a activatorilor săi pe fibrină, plasmina generată local neputând fi neutralizată de alfa-2-antiplasmina circulantă. În felul acesta activitatea fibrinolitică a plasminei rămâne minimă sau mică, iar liza cheagului apare ca un fenomen local.

TABELUL III

Scăderea concentraţiei şi activităţii celor mai importanţi inhibitori naturali ai coagulării şi promotori ai fibrinolizei implicaţi în producerea trombozelor venoase profunde

Factorul implicat	*Condiţia clinică*	*Particularităţi*
	A. **Inhibitorii coagulării**	
Scăderea concentraţiei proteinei C	Eredofamilial, AD (tipul 1); heterozigoţii (concentraţii între 30–40% din normal) au o incidenţă mai mică de TVP decât homozigoţii, care decedează in utero sau în prima copilărie. Câştigat: coagulare intravasculară diseminată, insuficienţă hepatică severă, postoperator, infecţii, malignoame, tratament cu L-asparaginază, sindromul de detresă respiratorie, sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, tratament cu antivitamine K	TVP emboligene (40% din cazuri); trombozele apar de la concentraţii sub 50% din normal; frecvent necroze cutanate după antivitamine K
Scăderea activităţii proteinei C	Eredofamilial, AD (tipul 2); hetero- şi homozigoţii au o incidenţă de TVP ca în tipul 1	TVP emboligene (40% din cazuri); frecvent necroze cutanate după antivitamine K
Deficienţă în cofactorul proteinei C activate (structura neclarificată)	Eredofamilial	TVP recurente
Scăderea concentraţiei proteinei S	Eredofamilial, AD (tipul 2); la heterozigoţi (scăderea concentraţiei atât a formei libere cât şi a celei legate de proteina C4b) incidenţa TVP mai mică decât la homozigoţi, care decedează mai toţi in utero Câştigat: insuficienţă hepatică severă, tratament cu antivitamine K, tratament cu L-asparaginază, leucemie limfatică acută, trombocitemie esenţială	TVP emboligene (40% din cazuri); trombozele apar de la concentraţii sub 50% din normal; frecvent necroze cutanate după antivitamine K
Scăderea activităţii proteinei S	Eredofamilial, AD (tipul 1); heterozigoţii (scăderea numai a formei libere) şi homozigoţii au o incidenţă de TVP ca în tipul 2	TVP emboligene; frecvent necroze cutanate după antivitamine K

Scăderea concentrației AT III (cofactorul I al heparinei)	Eredofamilial, AD (tipul 1); incidența TVP la heterozigoți (concentrații între 50–75% din normal) mai mică decât la homozigoți Câștigat: tromboză acută, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență hepatică severă, sindrom nefrotic, tratament cu anticoncepționale orale și L-asparaginază, malignoame, infecții, leucemie promielocitară, șoc, arsuri întinse, heparinoterapie (rar).	TVP emboligene; trombozele apar de la concentrații sub 75% din normal
Scăderea activității AT III	Eredofamilial, AD (tipul 2); heterozigoții cu deficiență în domeniul de legare a AT III de heparină au o incidență a TVP mai mică (sub 6%) decât cei cu deficiență în domeniul de legare a AT III de IIa (trombină)	TVP emboligene; ocazional TVP în teritorii neobișnuite
Scăderea activității cofactorului II al heparinei	Eredofamilial, AD; la heterozigoți (concentrații în jur de 50% din normal) incidența TVP este foarte mică Câștigat: coagulare intravasculară diseminată	TVP recurente; ocazional tromboze arteriale; trombozele apar de la concentrații sub 60% din normal
	B. **Promotorii fibrinolizei**	
Scăderea concentrației plasminogenului	Eredofamilial, AD (tipul 1); la heterozigoți (concentrații în jur de 50% din normal) incidența TVP este mai mică decât la homozigoți (aplasminogenemie)	TVP emboligene; trombozele apar de la concentrații sub 40% din normal
Scăderea activității plasminogenului	Eredofamilial, AD (tipul 2); la heterozigoți incidența TVP este mai mică	TVP emboligene
Scăderea concentrației t-PA	Eredofamilial (rară) Câștigat: angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut, după angioplastie coronariană, diabet zaharat, colită ulceroasă, boală Crohn, sarcoidoză, tratament cu anticoncepționale orale, sclerodermie, purpură trombotică trombocitopenică, după fumat și ingestie de alcool	TVP recurente; tromboze cerebrovasculare asociate uneori
Scăderea activității t-PA	Eredofamilială (rară)	TVP recurente
Creșterea concentrației PAI-1	Eredofamilial Câștigat: diabet zaharat	TVP recurente

TABELUL III *(continuare)*

Deficienţa în factorul XII (Hageman)*	Eredofamilial, AR; la heterozigoţi incidenţa TVP mult mai mică decât la homozigoţi	TVP recurente
Disfibrinogenemii	Congenital (fibrinogene Oslo, New York, Baltimore, Nijmegen, Bergamo II şi altele)	TVP recurente

* = John Hageman, bolnavul la care s-a descoperit factorul XII, a decedat prin embolie pulmonară după o intervenţie chirurgicală

AD = autozomial dominant, AR = autozomial recesiv, TVP = tromboze venoase profunde, AT III = antitrombină III, t-PA = activatorul tisular al plasminogenului; PAI-1 = inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului.

Scăderea activităţii fibrinolitice a sângelui (disfibrinoliza) se poate produce prin mai multe mecanisme (tabelul IV).

TABELUL IV

Mecanismele scăderii capacităţii fibrinolitice a sângelui (disfibrinoliza)

Scăderea concentraţiei sau activităţii plasminogenului
Scăderea activatorilor plasminogenului
plasmatici
endoteliali
factorul XII
Creşterea inhibitorilor fibrinolizinei (plasminei)
alfa 2-antiplasmina
alfa 2-macroglobulina
Inhibiţia activatorilor plasminogenului
(creşterea PAI-1)

PAI-1 = inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului (*Plasminogen activator inhibitor*-1)

O scădere tranzitoric a activităţii fibrinolitice a sângelui se observă adesea spre sfârşitul sarcinii, la diabetici, la obezi, postoperator şi posttraumatic sau la unii bolnavi cu tumori maligne, situaţii cu o incidenţă crescută a TVP (tabelul V). Există cazuri familiale de TVP recurente la bolnavi la care singura anomalie ce se constată este scăderea concentraţiei plasmatice a plasminogenului, sau numai a activităţii sale (anomalii ale moleculei care-l fac mai puţin activabil), o eliberare redusă de t-PA sau un exces de PAI-1 (tabelul III). De asemenea, unele disfibrinogenemii ereditare (cu fibrinogen Oslo, Baltimore, Dusard, Nijmegen, Bergamo II sau New York) se însoţesc de TVP recidivante, probabil datorită compoziţiei anormale a fibrinei rezultate, mai rezistentă la acţiunea litică a plasminei (tabelul III).

TABELUL V

Scăderea *tranzitorie* a *activității* fibrinolitice a sângelui
(mecanisme multiple, incomplet elucidate)

Postoperator
Sarcină și puerperiu
Tumori maligne
Anticoncepționale orale
Insuficiență hepatică
Septicemie
Infarct miocardic acut
Coagulare intravasculară diseminată
Purpură trombotică trombocitopenică
Ateroscleroză sistemică
Diabet zaharat
Sclerodermie
Fibroză pulmonară
Obezitate marcată

FACTORII DE RISC

Factorii de risc reprezintă situațiile în care factorii favorizând tromboza pot deveni operanți și în care incidența TVP este crescută (tabelul VI)

TABELUL VI

Factorii de risc principali pentru tromboza venoasă profundă

Traumatisme chirurgicale (operații) și nechirurgicale (inclusiv arsuri, cateter venos à demeure)
Imobilizare prelungită
Vârstă înaintată (peste 60 ani)
Tumori maligne
Insuficiență cardiacă
Varice
Tromboză venoasă profundă în antecedente
Obezitate
Infecții generale (septicemie)
Sindrom nefrotic
Anticoncepționale orale și tratament cu estrogeni
Sarcină și puerperiu
Hipercoagulabilitate sanguină (tabelele II, III)
Anticorpi antifosfolipidici

Incidența TVP crește dacă se asociază mai mulți factori de risc. Incidența crescută a TVP *la operați* depinde în primul rând de gradul traumatismului chirurgical (operații mari și/sau prelungite) și de durata imobilizării postoperatorii (prelungită). În condiții postoperatorii crește coagulabilitatea sângelui (tromboplastine tisulare, contact cu suprafețe nonendoteliale), se produce stază

venoasă (suprimarea pompei musculare, compresie prin feşi sau aparate gipsate), diminuă activitatea fibrinolitică (creşterea antiplasminelor circulante şi scăderea activării plasminogenului) şi se produc leziuni ale peretelui venos (traumatism operator direct, presiune prelungită pe venele gambelor cu dereglarea metabolismului). Sunt la risc crescut în special bolnavii operaţi pe coloană, bazin şi femur. Riscul se măreşte dacă operaţii au peste 40 ani şi durata intervenţiei depăşeşte 30 minute, iar TVP poate surveni până la 80% din operaţi dacă aceştia au în antecedente TVP, embolie pulmonară, accidente vasculare cerebrale sau au tumori avansate sau insuficienţă cardiacă. *Traumatismele şi arsurile întinse* pot fi echivalente cu operaţiile mari; în cazul arsurilor se asociază infecţia. Cateterele venoase, mai ales lăsate mai mult timp à demeure, pot leza vena, favorizează aderarea trombocitelor (suprafaţă nonendotelială) şi pot fi sursă de infecţie a peretelui venos.

Frecvenţa crescândă progresiv a TVP peste vârsta de 60 ani s-ar putea datora activităţii fizice diminuate, dilataţiei venelor (ambele favorizând staza venoasă) şi diminuării activităţii fibrinolitice a sângelui (eliberare redusă de t-PA).

Imobilizarea prelungită suprimă pompa musculară, favorizează dilataţia venoasă, iar sprijinul pe un plan tare probabil modifică metabolismul endoteliului venos.

La hemiplegici incidenţa TVP este mult mai mare pe partea paralizată, în timp ce la paraplegici este egală la ambele membre inferioare, şi se situează în jurul a 60% din cazuri. Nu este sigur că dacă infarctul miocardic este un factor de risc per se, prin modificările biologice de care este însoţit, sau incidenţa crescută a TVP este urmarea imobilizării şi prezenţei unei eventuale insuficienţe cardiace.

Incidenţa crescută a TVP *la bolnavii suferind de tumori maligne (*mai ales pancreatice, gastrice, prostatice şi pulmonare) pare a se datora secretării de către unele celule maligne a unor substanţe (ca mucina) care activează factorul X (eventual prin intermediul activării factorului VIII) sau producerii de tromboplastină tumorală; mai pot interveni inhibiţia fibrinolizei, compresia sau invazia tumorală a unei vene, imobilizarea la pat, vârsta înaintată şi eventual traumatismul operator.

Incidenţa TVP *post partum* la nivelul membrelor inferioare este de 50 până la 100 de ori mai mare decât cea întâlnită la femeile de aceeaşi vârstă neparturiente. Intervin probabil: scăderea activităţii fibrinolitice în ultimul trimestru al sarcinii, pătrunderea de tromboplastine tisulare în timpul separării placentei, dilataţia de origine hormonală a venelor, compresia venelor pelvine de către uterul gravid şi accentuarea stazei prin creşterea presiunii intraabdominale în cursul travaliului. Nu par a avea un rol trombogen semnificativ creşterea fibrinogenemiei şi a factorilor VII, VIII şi IX plasmatici.

Anticoncepţionalele conţinând estrogeni şi estrogenii în general favorizează producerea TVP, probabil prin dilataţia venoasă pe care o provoacă, diminuarea eliberării de activatori endoteliali ai plasminogenului şi scăderea concentraţiei de AT III.

Frecvenţa crescută a TVP *la persoanele cu antecedente de flebotromboză acută,* mai ales dacă au un sindrom posttrombotic rezidual, se datorează probabil stazei venoase prin leziunile reziduale şi/sau persistenţei factorilor care au produs prima tromboză. Frecvenţa crescută a TVP la varicoşi se datorează într-o bună măsură propagării tromboflebitelor varicoase la venele profunde, iar cea

la obezi probabil activității lor fizice reduse și posibil scăderii activității fibrinolitice a plasmei.

Independent de situația clinică, *anomaliile testelor de laborator*, în sensul creșterii coagulabilității sângelui, explorată global sau selectiv, pot fi considerate principial ca factori de risc pentru TVP. Dintre anomaliile tranzitorii (mai ales postoperatorii) numai scăderea activității fibrinolitice a sângelui, creșterea produșilor de degradare ai fibrinei și fibrinogenului, creșterea activității trombocitelor și prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticoagulantul lupic și anticorpii anticardiolipinici) joacă un rol. Anomaliile durabile ale testelor de laborator în sens procoagulant se însoțesc însă în funcție de gradul lor, de incidență crescută (moderat până la mult) sau constant (forma homozigotă a deficitului genetic de proteină C sau S) de TVP (tabelul III).

În ultimul timp a fost incriminată în producerea unor tromboze venoase și/sau arteriale (fără cauză evidentă) *prezența anticorpilor antifosfolipidici*. Aceștia sunt de 2 tipuri: anticorpi anticardiolipinici și anticoagulantul lupic, și determină sindroame trombotice prin anticorpi antifosfolipidici. Sunt descrise un sindrom antifosfolipidic primar (la persoane aparent sănătoase) și unul secundar (la persoane cu LES, alte boli autoimune, diverse infecții sau după unele medicamente). În sindromul antifosfolipidic lupic domină trombozele venoase, cele arteriale fiind rare; în schimb în sindromul trombotic anticardiolipinic frecvența trombozelor arteriale este mare (coronare, artere periferice, artere retiniene, artere cerebrale etc.), ca și a manifestărilor cutanate și a avortului spontan.

Prezența anticorpilor antifosfolipidici se însoțește de o incidență de 40% a accidentelor trombotice, anticoagularea prin heparină fiind cea mai bună metodă de prevenție a acestora; antivitaminele K sunt ineficiente.

Mecanismul trombozelor venoase prin anticorpi antifosfolipidici este necunoscut; se presupune că ei acționează pe plachete și endoteliu vascular, producând ocluzie trombotică noninflamatorie a vaselor mari și mici.

În *15–20% din cazurile de TVP* cu aspect primitiv, adică fără cauză aparentă, survenind în general sub vârsta de 40 ani, cu localizări uneori neobișnuite (axilar, mezenteric, cerebral), recidivând și embolizând frecvent, se poate identifica prin explorări de laborator specializate *o anomalie de origine plasmatică a coagulării sângelui* (tabelul III).

MORFOPATOLOGIE. TROMBOGENEZĂ

Trombușii venelor profunde se formează de obicei în locurile unde circulația sângelui este încetinită (sinusurile venoase ale solcarilor, saculele valvulelor), sub formă de mici depozite neaderente (tromboza de depunere) sau, mai rar, la nivelul endoteliului care a suferit de pe urma unui traumatism sau altă agresiune, sub formă de trombus aderent de endovenă (tromboza de coagulare). Trombușii neaderenți sunt formați din eritrocite înglobate într-o rețea de fibrină, conțin trombocite puține și sunt mai lacși (trombuși roșii); trombușii aderenți sunt formați din agregate de trombocite și fibrină și conțin puține hematii (trombuși albi). Creșterea trombusului se face prin apoziții succesive de trombuși roșii, mai groși, și trombuși albi, subțiri, la suprafață având un aspect striat (liniile Zahn). La membrele inferioare tromboza poate fi inițiată la nivelul venelor profunde ale gambei sau la nivelul axului venos femural.

Inițial, creșterea trombusului este centripetă, ulterior, după obstruarea lumenului venei, se face și centrifug. Extremitățile trombusului sunt neaderente și detașabile, cele proximale putând emboliza. Participarea peretelui venos este de obicei discretă.

Evoluția trombusului este variabilă: se poate extinde, poate fi lizat, se poate fragmenta provocând embolii, se poate organiza și epiteliza și, tardiv, se poate recanaliza. Extensia trombusului se datorează persistenței stimulului trombogenic și/sau apariției stazei venoase și leziunilor endovenoase provocate de trombusul însuși. Liza trombusului se datorează activării sistemului fibrinolitic și digestiei fibrinei de către enzimele leucocitare. O liză completă spontană a unui trombus venos mare este rară. Embolizarea se produce mai ales în cazul trombușilor flotanți, fiind favorizată de traumatisme și posibil de accelerarea fluxului venos. Trombușii care nu sunt lizați și care nu embolizează suferă un proces de organizare. Epitelizarea unui trombus necesită în general 7–10 zile. El este invadat de fibroblaști și histiocite și transformat fibros. Ulterior se poate produce o repermeabilizare parțială a venei prin formare de neocapilare largi în masa trombusului, dar importanța ei funcțională este redusă, astfel încât staza venoasă persistă și constituie o cauză potențială de retrombozare. Dacă liza trombusului nu este completă, peretele venos și mai ales valvulele rămân cu leziuni definitive. Lumenul venos este îngustat, valvulele sunt distruse sau devin incompetente (avalvulare) și se produce hipertensiune venoasă profundă.

FIZIOPATOLOGIE

Obstrucția mecanică a lumenului venei este factorul principal care determină modificările fiziopatologice din cursul TVP. *Obstrucția dinamică prin spasm* are o importanță redusă, venele profunde având o musculatură slabă. În spatele obstacolului presiunea venoasă crește și destinde vena. Dilatația venoasă poate provoca incompetența primei valvule din spatele obstacolului, în vena respectivă sau în comunicante sau colaterale. *Creșterea presiunii venoase* se transmite din aproape în aproape în sens antidromic, spre periferie și din profunzime spre suprafață. Datorită incompetenței succesive a valvulelor, mecanismul de protecție împotriva efectelor gravitației dispare. *Incompetența valvulelor* comunicantelor și perforantelor inversează sensul curentului sanguin, iar presiunea venoasă ridicată distal crește fluxul sanguin din profunzime spre suprafață la nivelul mâinilor, picioarelor și porțiunii distale a antebrațelor, dilatând venele superficiale. Leziunile peretelui venos și distensia venelor provoacă probabil dureri. Dacă staza venoasă este marcată, filtratul capilar nu mai poate fi vehiculat de limfatice și apar edeme. Încetinirea circulației cu desaturarea crescută a hemoglobinei și angorjarea venulelor provoacă cianoză. În caz de stază venoasă marcată și influx de sânge arterial mic, se pot produce fenomene asfixice ireversibile, până la gangrenă venoasă *(phlegmasia caerulea).*

Gradul tulburărilor circulatorii în TVP depinde de extensia și localizarea obstrucției venoase. Trombozele limitate, în general distale (la gambă), care blochează segmente scurte de vene mici cu tributare puține sunt bine compensate de circulația colaterală și adesea au expresie clinică minimă sau absentă. Dacă obstrucția interesează o venă profundă mare și este extinsă, ca în trom-

bozele venoase proximale, circulația de derivație poate fi insuficientă și apar edeme, cianoză și durere, adică manifestările clasice ale TVP.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale TVP depind de: 1. localizarea, gradul și extinderea obstrucției venoase; 2. prezența inflamației parietale și perivenoase; 3. reacția de vecinătate și cea generală a organismului; 4. asocierea insuficienței arteriale și 5. existența emboliilor. Majoritatea bolnavilor cu TV pe vene mici sau distale nu prezintă manifestări clinice în perioada activă a TVP; o parte poate dezvolta mai târziu un sindrom posttrombotic și o mică proporție, o hipertensiune arterială pulmonară datorită emboliilor repetitive asimptomatice. Simptomele și semnele clinice ale TVP, locale și generale, luate izolat sunt nespecifice, dar asociate câștigă în specificitate și importanță, mai ales în prezența factorilor de risc pentru TV.

Durerea în TV este medie sau ușoară și adesea în relație cu gradul edemului; de obicei se atenuează sau dispare la ridicarea membrului afectat deasupra orizontalei sau după câteva zile. Durerea este accentuată de poziția declivă, tuse, strănut (semnul Louvel), de contracția mușchilor adiacenți sau de manevrele provocative.

Edemul poate constitui unica manifestare a unei TVP și are grade variabile. De regulă începe distal, pe fața dorsală a piciorului și perimaleolar și se extinde proximal, eventual până la rădăcina coapsei. Când este discret se poate manifesta numai prin creșterea turgescenței țesuturilor și trebuie căutat cu atenție. Cel mai adesea este elastic, indolor, poate dispărea dacă segmentul afectat este ridicat deasupra orizontalei și se accentuează în poziție declivă. De obicei dispare în săptămâni sau luni sau poate persista indefinit în caz de apariție a sindromului posttrombotic.

Cordonul venos trombozat poate fi palpat în zonele accesibile și este ușor sensibil. El poate dispărea sau poate rămâne palpabil și indolor indefinit (remaniere fibroasă).

Dilatarea rețelei venoase superficiale de derivație apare la câteva zile de la obstrucție, se accentuează în poziție declivă, diminuă lent la ridicarea membrului afectat deasupra orizontalei și poate persista indefinit dacă se dezvoltă un sindrom posttrombotic.

Modificările tegumentelor. Dacă edemul este important, tegumentele apar netede, lucioase și subțiate și cu temperatura locală ușor crescută. Relativ frecvent extremitatea membrului afectat este ușor cianotică dar poate deveni violacee și rece, cu evoluție spre gangrenă venoasă *(phlegmasia caerulea)*. Uneori extremitatea edemațiată este palidă și ceva mai rece, datorită unui spasm arterial asociat *(phlegmasia alba)*.

Manifestările generale. Bolnavii pot prezenta febră moderată, probabil în raport cu resorbția produșilor de degradare (locali sau ai infarctelor pulmonare), uneori însă temperatura este ridicată, în raport cu o stare septică (însoțită de frisoane). Poate exista tahicardie, cu instalare uneori progresivă (pulsul „cățărător" al lui Mahler). Mulți bolnavi au o stare de rău nedefinit (malaise), neliniște sau anxietate, posibil în raport cu embolii pulmonare mici, repetitive.

Manifestări de vecinătate şi la distanţă. În caz de proces inflamator perivenos se pot produce hidartroză şi adenopatii regionale. Embolia pulmonară simptomatică este o complicaţie nu prea frecventă clinic, dar frecventă anatomopatologic, şi poate fi prima şi ultima manifestare a bolii. Embolia sistemică (paradoxală) este o raritate.

A. TVP ALE MEMBRELOR INFERIOARE

TVP ale membrelor inferioare *reprezintă peste 90% din totalul TVP.* Sunt mai frecvente la femei şi de partea stângă. Cel mai adesea debutează în sinusurile venoase ale solearilor şi se extind proximal. Manifestările clinice sunt relativ diferite în TVP distală (la gambă) şi în cea proximală (afectarea axului venos femural sau femuroiliac). TVP a axului iliofemural este cea mai emboligenă tromboză venoasă şi cea mai severă sub raport evolutiv şi realizează tabloul de *phlegmasia alba dolens.*

Obstrucţia iliofemurală poate fi însoţită de dureri în tot membrul inferior, înaintea apariţiei oricărui semn clinic. Există mai multe puncte dureroase şi manevre de a provoca durerea, care deşi nespecifice, pot fi sugestive pentru TVP şi localizarea acesteia (tabelul VII).

TABELUL VII

Puncte dureroase şi manevre de provocare a durerilor în trombozele venoase profunde ale membrelor inferioare

Tusea
Strănutul (semnul Louvel)
Manevra Valsalva
Compresia manuală a gambei (semnul Mozes proximal şi distal)
Compresia gambei cu manşeta aparatului de măsurat presiunea arterială gonflată la 150 mmHg (semnul Lowenberg) (normalii tolerează fără durere presiuni între 160 mmHg şi 180 mmHg)
Presiunea pe venă şi structurile paravenoase, dar mai ales:
Presiunea punctului plantar (semnul Payr)
Presiunea punctelor paraachiliene intern şi extern (semnul Bisgaard)
Presiunea punctelor tibiale posterioare (semnele Meyer şi Putzer)
Presiunea punctului solear
Presiunea între cele două capete ale gemenilor (semnul Neuhof)
Presiunea punctului popliteu
Presiunea punctelor tibiale anterioare
Presiunea punctului hunterian
Presiunea punctului inghinal
Flexia dorsală a piciorului provoacă durere pe faţa posterioară a gambei şi în regiunea poplitee, în caz de tromboză a popliteei şi venelor tibiale posterioare (semnul Homans)
Flexia dorsală a piciorului ± flexia ventrală a halucelui provoacă dureri pe faţa anterolaterală a gambei în caz de tromboză a venelor tibiale anterioare
Hiperextensia pasivă a genunchiului provoacă dureri în regiunea poplitee în caz de tromboză a venei poplitee (semnul Sigg)

Dacă edemul o permite, se poate palpa cordonul venos în fosa poplitee, canalul adductorilor şi regiunea inghinală, ocazional şi în alte zone. Deosebirea

trombozei venei femurale de cea a safenei mari este ușoară, safena internă având un traiect superficial, epifascial. Deosebirea trombozei venelor tibiale posterioare sau chiar a venei poplitee de cea a safenei externe este însă grea sau imposibilă, deoarece safena mică se găsește în cele 2/3 superioare subaponevrotic.

În ocluziile venoase înalte edemul poate cuprinde tot membrul inferior. Edemul discret poate fi detectat la nivelul gambelor și coapselor prin compararea oscilațiilor provocate de percuția digitală, scurtă, a unor zone simetrice: în segmentul edemațiat oscilațiile lipsesc sau sunt reduse. De asemenea, o diferență netă (peste 1,2 cm la femeie și peste 1,4 cm la bărbat) între circumferințele a două zone simetrice sugerează prezența edemului pe partea cu circumferința mai mare.

În tromboza venelor tibiale posterioare se dilată vicariant venele subcutanate pretibiale (venele de alarmă Pratt). În tromboza venei iliofemurală se dilată venele circumflexă și suprapubiene omolaterale și cele subcutanate ale coapsei. Venele iliace nu sunt palpabile la examenele rectal sau vaginal, dar în caz de tromboză a venelor iliace comună sau internă plexurile venoase paravezical și paravaginal omolaterale devin turgescente și palpabile, fiind și sensibile, și pot fi simțite venele obturatoare omolaterale angorjate.

Ganglionii inghinali pot fi măriți, iar uneori se produce hidartroza genunchiului, care poate fi primul semn clinic.

Phlegmasia caerulea dolens sau flebita albastră este o formă gravă de TVP datorită unei tromboze masive și fulminate a tuturor venelor profunde importante, care se extinde și la sistemul venos superficial. Se produce aproape numai la nivelul membrelor inferioare. În 2/3–3/4 din cazuri survine peste o tromboză iliofemurală preexistentă, cel mai adesea manifestându-se ca *phlegmasia alba dolens*. Debutul este aparent brusc, cu durere intensă în membrul afectat, semne și simptome de TV ileofemurală extensivă: edem voluminos al întregului membru, cianoză rapidă (predominent distală), răcirea extremității, eventual elemente purpurice sau bule hemoragice.

Cauza acestei transformări este necunoscută și imprevizibilă. La TV extensivă se asociază constant o blocare parțială a sistemului arterial (prin spasm reflex) și blocarea secundară a microcirculației prin creșterea presiunii intratisulare și probabil obstrucții limfatice.

Din cauza blocării masive și rapide a fluxului venos în membrul afectat se poate produce în câteva ore o sechestrare de sânge și lichide, care poate depăși 5 litri, cu posibilă evoluție spre șoc hipovolemic letal. Membrul respectiv se tumefiază rapid și marcat, devine intens cianotic, dureros și rece. Pulsul arterial lipsește de la genunchi în jos. În arteriogramă nu apar obstrucții caracteristice, dar segmentele periferice nu se vizualizează. Poate exista febră ridicată, și apar modificări biologice de inflamație acută. Dacă ischemia este marcată apar hipoestezie, slăbiciune musculară, apoi nevrită paralitică.

Evoluția flebitei albastre se face spre gangrenă (50% din cazuri), embolii pulmonare (35–40% din cazuri) sau deces, cu tot tratamentul. Aproximativ 1/3 din bolnavi necesită amputații, la 1/2 din supraviețuitori se dezvoltă un sindrom posttrombotic important, și practic nu există *restitutio ad integrum*.

B. TVP ALE MEMBRELOR SUPERIOARE

TVP ale membrelor superioare debutează aproape totdeauna la nivelul venelor axilară sau subclaviculară şi nu *reprezintă decât 3-4% din totalul TVP.* Există o formă primitivă, cunoscută ca tromboză de efort sau, dacă se asociază şi un sindrom neurovascular, ca sindromul Paget - von Schrötter, şi o formă secundară (60% din cazuri) datorată unor procese locale, cel mai adesea compresive şi de durată, şi rar unor cauze generale.

Forma primitivă sau idiopatică survine în general în legătură cu un efort violent, în care se produce o abducţie a braţului (joc de popice, tenis, ridicatul unei greutăţi mari deasupra capului) sau ca urmare a unei poziţii neobişnuite prelungite a braţului (mersul în cârje, dormitul în poziţie şezândă cu mâinile la ceafă). Se admite că în aceste situaţii vena subclaviculară este comprimată de unele structuri osteo-ligamentare ale aperturii toracice superioare (inserţia muşchiului pectoral mic, clavicule, ligamentul costo-coracoid), probabil în prezenţa unor anomalii locale (îngustarea spaţiului costo-clavicular, coasta cervicală).

Debutul în forma primitivă este imediat sau la interval scurt după terminarea efortului, cu rigiditatea braţului şi edemul mâinii. Durerile sunt uşoare sau moderate. Ulterior edemul progresează, putând cuprinde tot membrul superior, şi apare circulaţia subcutanată vicariantă. Venele cutanate ale membrului afectat şi cele din regiunile pectorală şi scapulară se dilată. Vena axilară trombozată poate fi greu de palpat, cordonul venos devenind bine palpabil numai dacă tromboza se extinde şi la vena brahială. Emboliile sunt foarte rare, sindromul posttrombotic este mai frecvent (tendinţă la recidive), iar evoluţia spre phlegmasia caerulea lipseşte.

În **formele secundare** se găseşte o altă cauză, de obicei locală, mai ales tumorală sau traumatică; traumatismul poate fi iatrogen (intervenţii chirurgicale în vecinătate, cateter à demeure în vena subclavia). Rareori, tromboza poate debuta în vena cavă superioară şi se extinde retrograd. Emboliile sunt rare în absenţa transformării în phlegmasia caerulea, şi ea foarte rară.

C. TROMBOZA VENEI CAVE INFERIOARE

Tromboza venei cave inferioare (VCI) *este rară*, de obicei datorându-se extensiei unei tromboze venoase iliofemurale sau unei tromboze a venelor ovariene drepte, venelor renale sau suprahepatice. Mai rar tromboza VCI urmează flebografiei cave, traumatismelor directe, compresiilor (de obicei tumorale), fibrozei retroperitoneale sau proceselor septice de vecinătate. În mod excepţional nu se găseşte nici o cauză şi tromboza VCI apare ca primitivă. Viteza relativ mare a curentului sanguin constituie probabil cel mai important factor de protecţie împotriva trombozării.

Indiferent de nivelul atins de trombus, întoarcerea sângelui venos de la nivelul membrelor inferioare prin vena cavă este suprimată sau îngreunată. Se dezvoltă astfel un edem marcat, care interesează ambele membre inferioare şi partea inferioară a trunchiului, însoţit de cianoză. Durerile pot fi mici sau absente. Circulaţia venoasă subcutanată este foarte exprimată la rădăcina coapselor, la nivelul peretelui abdomenului inferior şi al regiunii lombare. Sensul

curentului sanguin în venele subcutanate abdominale şi lombare se inversează, sângele circulând cranial, venele respective devenind tributare ale venei cave superioare.

Dacă trombusul blochează vărsarea venelor ovariene drepte, dar nu şi a venelor renale, apare dilataţia venelor ovariene şi vaginale omolaterale, detectabile la examenul vaginal. Dacă trombusul blochează vărsarea venelor renale se produce infarct renal hemoragic bilateral, oligo-anurie, insuficienţă renală acută sau sindrom nefrotic, dacă evoluţia este mai blândă. În caz de tromboză extensivă a VCI pot apărea, de asemenea: dureri abdominale şi lombare, tulburări digestive (meteorism, constipaţie), spasme urinare, congestie venoasă genito-pelvină şi angorjare hemoroidală. Dacă trombusul blochează vărsarea venelor suprahepatice se produce un sindrom Budd-Chiari acut, cel mai adesea letal, cu ascită sub tensiune, hepatosplenomegalie, icter, insuficienţă hepatică, hemoragii digestive, dureri abdominale şi şoc.

Indiferent de localizarea şi extinderea trombozei, *în evoluţie se produc adesea embolii pulmonare masive* (în general mortale), iar dacă bolnavul supravieţuieşte rămâne cu un sindrom posttrombotic relativ sever şi eventual complicat.

D. TROMBOZA VENEI CAVE SUPERIOARE

Este cel mai adesea urmarea unui sindrom mediastinal cu localizare în mediastinul anterior sau superior (limfom malign, neoplasm pulmonar extins, timom, teratom), sau unei tromboze după un cateter cerebral. Numai rar tromboza este consecinţa extensiei unui trombus din venele nenumite şi în cazuri de excepţie nu se găseşte nici o cauză (forma idiopatică).

Obstrucţiile acute se însoţesc constant de edem cerebral, cu simptome de hipertensiune intracraniană (cefalee intensă, vedere înceţoşată, vărsături, convulsii) şi evoluează de regulă letal. Obstrucţiile progresive sunt mai bine suportate, deoarece circulaţia de supleanţă (prin venele azigos, mamare interne, toracice laterale, portă) prin care sângele este deviat spre VCI, are timp să se dezvolte mai bine. Se produce un edem cianotic în teritoriul brahiocefalic (faţă, gât, membrele superioare), cunoscut şi sub denumirea de edem în pelerină, şi care se accentuează în clinostatism. Venele superficiale din teritoriul brahiocefalic şi cele toracice superioare devin turgescente, iar sensul curentului sanguin în venele toracice superioare este inversat. În general nu se produc embolii pulmonare. Nu există evoluţie spontană spre restitutio ad integrum, iar sechelele sunt definitive.

MIJLOACE DE EXPLORARE PARACLINICĂ

Din cauza impreciziei diagnosticului clinic în majoritatea cazurilor de TVP, cel mai adesea este necesară confirmarea sau infirmarea lui prin alte mijloace. Fiecare procedeu are limite de aplicabilitate şi un procent mai mic sau mai mare de rezultate fals pozitive şi fals negative.

Venografia (flebografia) ascendentă convenţională cu substanţă de contrast este metoda cea mai bună pentru detectarea obstrucţiei unei vene profunde

a membrelor şi a venelor cave, dar este invazivă, dureroasă, se poate însoţi de complicaţii (flebite, intoleranţă la substanţa de contrast iodată) şi adesea nu poate face deosebirea dintre o tromboză acută şi una veche. Din aceste motive se foloseşte mai ales dacă metodele neinvazive nu sunt concludente. Nu detectează decât ocazional obstrucţiile venelor organelor pelvine. Dă relaţii asupra localizării şi extinderii trombozei şi asupra circulaţiei colaterale. Sunt necesare condiţii grafice impecabile şi experienţă. Explorarea nu poate fi făcută dacă nu există abord venos practicabil, este mai greu de repetat şi trebuie să se aibă în vedere contraindicaţiile administrării substanţei de contrast şi cele ale efectuării unor radiografii.

Venografia prin prelucrare electronică (digitală) a imaginii *(Digital subtraction angiography)* este superioară venografiei convenţionale în diagnosticul trombozelor venelor bazinului şi permite folosirea unor cantităţi mult mai mici de substanţă de contrast.

Venografia radioizotopică (macroagregate de serum albumină marcată cu Tc-99 m sau hematii marcate) are avantajele că poate fi utilizată la persoanele cu intoleranţă la substanţa de contrast, permite explorarea scintigrafică a plămânilor şi vizualizează întreg axul venos magistral şi venele cave, dar datele morfologice sunt inferioare celor obţinute prin venografia convenţională, mai ales la nivelul bazinului şi venelor cave.

Imaginile obţinute prin **rezonanţă magnetică nucleară,** metodă neinvazivă, pot stabili localizarea şi aprecia extinderea unui trombus într-o venă profundă magistrală (mai ales axul ilio-femuro-popliteal) şi permit să se facă deosebirea dintre modificările acute (edem perivenos) şi cele cronice (retracţia cheagului).

Tomografia computerizată detectează trombozele venelor abdominale şi pelvine mai bine decât flebografia, poate deosebi un trombus recent de unul vechi şi poate da relaţii despre anomaliile adiacente (de ex. compresii ale venelor).

Pletismografia prin impedanţă este *metoda de explorare cea mai răspândită pentru diagnosticul TV proximale.* Ea se bazează pe faptul că rezistenţa ţesuturilor la trecerea unui curent electric, respectiv impedanţa, este influenţată de cantitatea de sânge conţinută în segmentul cercetat; sângele fiind bun conducător de electricitate, impedanţa va fi mai mică dacă există o acumulare de sânge, cum se întâmplă în amonte de obstrucţia venoasă. Impedanţa se modifică puţin sau deloc în cursul diferitelor manevre care cresc sau scad cantitatea (volumul) de sânge din segmentul respectiv (manevrele Valsalva, Müller, compresia cu manşetă pneumatică); în cazul obstrucţiei unei vene profunde variaţiile presiunilor nu se transmit dincolo de obstacol şi deci nu modifică decât puţin sau deloc volumul de sânge. Metoda este sensibilă în cazul obstrucţiilor venoase proximale, dar, chiar prin prelucrarea electronică a datelor, nu detectează satisfăcător trombozele gambei sau ale antebraţului (electrozii sunt plasaţi la nivelul gambei, respectiv antebraţului şi explorează modificările din segmentele supraiacente). De asemenea furnizează rezultate fals pozitive în cazul când există tulburări de irigaţie arterială (inclusiv hipotensiune sistemică) şi ale drenajului venos, altele decât cele prin tromboză (insuficienţă cardiacă severă, pericardită constrictivă, tamponadă cardiacă, compresia venei). Celelalte metode pletismografice nu au o sensibilitate satisfăcătoare.

Examenul ecografic bidimensional cu compresie se bazează pe detectarea unei zone de ecogenitate crescută (trombusul) la nivelul venei cercetate, care nu se modifică deloc sau numai puțin (trombus recent) prin compresie și nici prin creșterea sau scăderea presiunii endovenoase de o parte sau alta a obstrucției. Metoda are o sensibilitate de 96% și o specificitate de 99% în trombozele venelor poplitee și femurala comună, dar nu este sensibilă pentru localizările subpoplitee, femurală superficială și iliacă, nu permite diferențierea sigură a unui trombus proaspăt de unul vechi și nu poate fi utilizată dacă vena nu poate fi comprimată.

Examenul ecografic Doppler color (cu culori codificate) ușurează detectarea sistemului venos profund și permite aprecierea exactă a sensului și aproape exactă (sensibilitate 96%, specificitate 99%) a amploarei și vitezei fluxului sanguin prin vena respectivă. Examenul Doppler color a înlocuit *examenul Doppler cu semnal sonor*, în care interpretarea semnalului sonor este subiectivă, iar rezultatele fals pozitive ajung la 10% în cazul plasării transductorului deasupra venei femurale comune și la 20% în cazul plasării lui deasupra venelor tibiale posterioare. Metoda nu este utilizabilă pentru detectarea trombozelor venelor bazinului și are o sensibilitate ceva mai mică în cazul trombozelor venelor gambei, dar poate fi folosită și la bolnavii cu aparate gipsate, bandaje sau traumatisme ale membrelor. Variațiile imprimabile fluxului sanguin lipsesc sau sunt mici în caz de tromboză.

Examenul bidimensional dublu (Duplex B mode imaging) constă în asocierea metodei Doppler color, eventual sonor (imagine longitudinală), cu metoda cu compresie (imagine transversală). Metoda a căpătat extensie în ultimul timp și permite diagnosticul de TVP subpoplitee (sensibilitate 90%, specificitate până la 100%), dar nu este utilă în diagnosticul trombozelor venelor bazinului, respectiv dacă vena nu este comprimabilă.

Scintigrama cu radiofibrinogen uman (marcat cu I-125 sau I-131) sau radioplasmină umană (marcată cu Tc-99m) furnizează date precise asupra TVP situate la nivelul membrelor, dar nu și a celor din venele bazinului (aproximativ 30% din trombozele în formare în venele iliace nu pot fi detectate) sau a trombozelor mai vechi. Fibrinogenul marcat se concentrează și este transformat în fibrină radioactivă la locul de formare a trombusului, iar radioactivitatea locală este comparată cu radioactivitatea inimii sau cu cea a unei zone simetrice contralaterală; rezultatul nu se obține decât în 12–24 ore, ceea ce este prea mult pentru un diagnostic și un tratament de urgență. Plasmina marcată se concentrează la nivelul trombusului repede, astfel că rezultatul poate fi obținut în 30 de minute. Rezultate fals pozitive se produc în caz de hematoame, plăgi, contuzii musculare și alte procese inflamatorii, flebite superficiale sau rupturi de chiste Baker. Testul nu este practicabil la gravide. În cazul radiofibrinogenului este necesară blocarea prealabilă a captării I^{125} sau I^{131} de către tiroidă prin iodură de potasiu. Metoda cu radiofibrinogen este însă fără rival în studiile prospective privind riscul de TVP.

Determinarea radioimunologică a fibrinopeptidei A poate fi normală la bolnavii cu TVP, din cauza semitimpului ei scurt (3 minute), dacă nu se face imediat, *iar determinarea radioimunologică a fragmentului E* (produs de degradare a fibrin/fibrinogenului eliberat în plasmă odată cu liza trombusului) este nespecifică și se folosește mai ales pentru excluderea unei tromboze venoase. Creșterea concentrației plasmatice a dimerului-D, produs al digestiei fibrinei

stabilizate de către plasmină, determinată prin anticorpi monoclonali, are o sensibilitate de 97% şi TVP este improbabilă dacă valorile sunt normale. Aceste determinări nu dau relaţii privind localizarea trombozei. O *scădere a concentraţiei AT III* (valori normale 85–125%) plasmatice sub 80% sugerează o TVP înaltă, iar una sub 66% o embolie pulmonară, dacă se poate exclude o deficienţă congenitală.

DIAGNOSTIC

Suspiciunea clinică de TVP trebuie confirmată sau infirmată prin mijloace paraclinice, deoarece tratamentul medicamentos, indispensabil în majoritatea cazurilor (2/3 din TVP înalte sunt cu risc de embolie pulmonară) nu este lipsit de pericole şi se întinde pe o perioadă de mai multe săptămâni sau luni. Când diagnosticul clinic este cert sau foarte probabil, şi sunt prezenţi factori de risc, confirmarea paraclinică a TVP nu mai este, de obicei, necesară.

De obicei, diagnosticul de TVP se face pe baze clinice, în prezenţa simptomelor şi semnelor clinice clasice; diagnosticul este relativ uşor în TVP proximală a membrelor inferioare şi uneori dificil în TV distală. *Existenţa factorilor de risc* pentru TVP *constituie un element important,* atunci când datele clinice sunt incomplete. În fig. 1 este prezentat un algoritm privind diagnosticul TVP. TVP trebuie diferenţiate de un număr de afecţiuni care provoacă manifestări locale asemănătoare (tabelul VIII). În unele cazuri diagnosticul condiţiei nontrombogene este simplu (artrită, durere neurogenă, celulită, limfangită), în altele nu este posibil numai prin mijloace clinice, dar este uşor prin metode paraclinice specifice (chist Baker rupt, patologie osoasă), dar rămân un număr de cazuri în care diagnosticul necesită o explorare venoasă invazivă (venografie). Trebuie avut totdeauna în vedere că flebotromboza acută, în special peste 50 ani, este foarte frecvent secundară unei alte condiţii patologice.

TABELUL VIII

Principalele condiţii patologice care trebuie diferenţiate de flebotrombozele acute ale membrelor inferioare

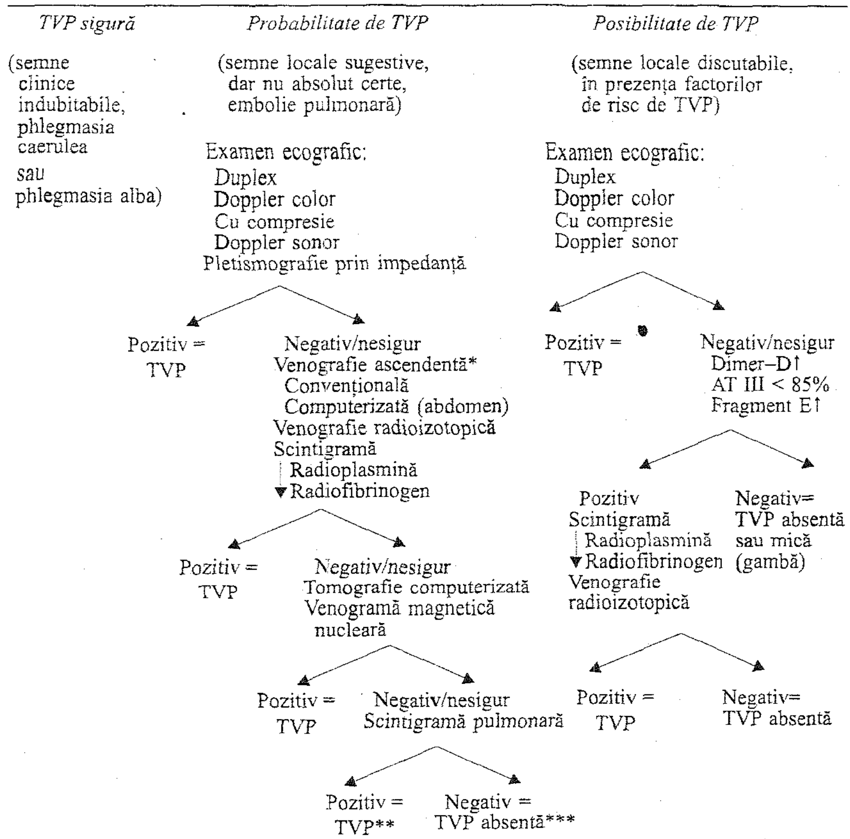
Condiţia patologică	*Manifestările caracteristice*	*Mijloacele specifice de diagnostic*
Forţare musculară	Muşchi tensionat, tumefiat, dureros	
Ruptură musculară de efort	Muşchi tumefiat, dureros; debut brusc; echimoză ulterior	Scintigramă cu hematii marcate (vas deschis)
Hematom muscular spontan (şi sub anticoagulante)	Tumefacţie sensibilă, eventual fluctuenţă; echimoză ulterior	Puncţie: scintigramă cu hematii marcate (vas deschis); ecografie
Miozită	Durere, tumefacţie, subfebră	
Traumatism muscular direct	Tumefacţie dureroasă; echimoză; hematom	

Flebită superficială (safene)	Cordon trombozat dureros superficial; eritem tegumentar	
Varice primitive simptomatice (edem, durere)	Umplere retrogradă în ortostatism, cu golirea varicelor în timpul mersului sau la ridicarea membrului respectiv	Venele profunde permeabile (Doppler; pletismografie prin impedanță, flebografie)
Sindrom posttrombotic	Edem, varice secundare, tulburări trofice	Testul cu radiofibrinogen normal; fragmentul E absent
Compresie venoasă înaltă	Edem, vene tortuoase	Ca mai sus; flebografie; explorări pentru compresie
Edem după imobilizare (fără flebotromboză)	Edem izolat	Rețeaua venoasă profundă permeabilă
Edem postural unilateral (cardiac, renal, hepatic)	Dispare sau diminuă la schimbarea poziției	Rețeaua venoasă profundă permeabilă; semnele bolii cauzale
Limfedem unilateral	Edem ferm-elastic, dezvoltare în general lentă	Limfografie; rețeaua venoasă profundă permeabilă
Artrită	Semne de inflamație articulară, exsudat articular	Puncție articulară
Chist popliteal (Baker) rupt	Semne de inflamație în regiunea poplitee; artrita genunchiului	Artrografia genunchiului
Tendinită	Semne de inflamație localizate strict	
Inflamații ale tegumentelor și țesuturilor subcutanate (celulite, limfangită, paniculită)	Eritem cutanat, semne de inflamație locală, adenopatii satelite dureroase	
Flegmon, abces	Tumefacție dureroasă difuză, eritem cald; adenopatie satelită dureroasă; fluctuență; stare septică	Puncție; hiperleucocitoză
Patologie osoasă (tumori, osteomielită, fracturi, hematom subperiostal)	Masă profundă, crepitații, eritem cutanat și semne de inflamație locale posibile	Radiografie osoasă; scintigramă osoasă; puncții
Insuficiență arterială acută	Semne de ischemie acută, inițial fără edem	Arteriografie; oscilografie

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Chiar sub tratament, *evoluția unei TVP este imprevizibilă,* dar netratată evoluția este aproape totdeauna complicată. *Embolia pulmonară* – frecvent recurentă – și *sindromul posttrombotic,* cele două complicații principale, se produc mai frecvent dacă tromboza interesează o venă mare. Așa cum s-a arătat, phlegmasia caerulea are un prognostic rezervat. Trombozele sinusurilor venoase ale solearilor, considerate de unii inofensive, netratate evoluează în 20–30% din cazuri spre o flebotromboză iliofemurală, cu toate consecințele acesteia.

Algoritm privind diagnosticul TVP



Examenele paraclinice sunt prezentate pentru fiecare situație în ordinea descrescândă a utilității lor (sensibilitate, specificitate, rapiditate, accesibilitate)

* Necesară şi în caz de recurgere la tromboliză

** Dacă embolia pulmonară nu provine din cordul drept

*** Dacă testul nu prea tardiv (liza spontană a tromboembolusului posibilă)

TVP=tromboză venoasă profundă, AT III=antitrombina III

Fig. 1.

PROFILAXIE

Profilaxia TVP se realizează prin eliminarea sau minimizarea factorilor patogenetici din triada Virchow. Profilaxia TVP trebuie efectuată pe toată perioada cu risc crescut, care de obicei este limitată.

Combaterea stazei venoase, mai ales la nivelul membrelor inferioare, devine necesară la imobilizații la pat pentru mai mult de 5 zile, sau chiar pentru un timp mai scurt dacă există risc crescut.

Mobilizarea precoce trebuie practicată ori de câte ori este posibil. Activarea circulației venoase poate fi realizată: 1) gravitațional, prin ridicarea membrelor inferioare deasupra orizontalei cu 15÷30° (fără hiperextensia gambei pe coapsă); 2) prin mișcări active sau pasive ale membrelor inferioare; 3) prin stimularea electrică intermitentă a mușchilor gambei (practicabilă doar intraoperator, sub anestezie generală, din cauza durerilor pe care le provoacă); 4) prin masaj manual; 5) prin compresie externă cu ajutorul benzilor elastice sau inextensibile sau prin intermediul unei manșete pneumatice, compresia putând fi gradată și intermitentă; și 6) prin substanțe veno-constrictoare (dihidroergotamină). Stimularea electrică a mușchilor gambei și diferitele forme de compresie externă necesită condiții locale care să permită aplicarea lor. Eficacitatea venoconstricției medicamentoase izolate este mică, probabil datorită faptului că venele profunde au o contractilitate redusă. Metodele se pot eventual combina unele cu altele. Compresia externă prelungită este contraindicată în caz de insuficiență arterială.

Scăderea coagulabilității sângelui este necesară în situațiile cu risc ridicat de TVP în care combaterea stazei venoase nu este posibilă sau nu este suficientă. Scăderea coagulabilității sângelui poate fi realizată prin administrarea de substanțe care acționează în moduri și locuri diferite asupra procesului de coagulare, fiind posibilă și asocierea lor. În general *anticoagularea profilactică se aplică la bolnavii cu factori de risc importanți și multipli.* Totdeauna trebuie să se aibă în vedere riscurile și contraindicațiile administrării anticoagulantelor.

Heparinele nefracționate în doze mici (antitrombotice) sunt în general eficace, cu excepția chirurgiei șoldului, unde eficiența lor poate fi crescută prin asociere cu dihidroergotamină. Heparinele și anticoagulantele în general nu pot fi folosite pentru profilaxia TVP la operații pe creier, măduva spinării sau ochi din cauza pericolului de hemoragie, care chiar mică poate avea urmări catastrofale. Dozele mici de heparină nefracționată au efecte protective ca urmare a acțiunii ei inhibitorii mai exprimată asupra factorului X activat (activitate anti-Xa), comparativ cu cea asupra factorului II activat (trombina), îngreunând sau împiedicând formarea trombusului, însă în absența unui efect anticoagulant important. În general se folosește o schemă fixă, în care se administrează subcutanat 5 000 unități de heparină (de obicei sodică) cu 2 ore înaintea unei intervenții chirurgicale, apoi câte 5 000 unități la intervale de 8 sau 12 ore, în raport cu gradul riscului, pe întreaga perioadă de risc crescut de tromboză (în general până când bolnavul operat se mobilizează) sau până la instalarea efectului unui anticoagulant oral (antivitamine K). Hematoamele traumatice sunt mai frecvente, dar nu hemoragiile mari. Incidența TVP se reduce cu 2/3 la operații anticoagulați, comparativ cu cei neanticoagulați. Forma aceasta de administrare nu necesită control de laborator. Pentru a mări eficiența profilaxiei, în chirurgia șoldului se preconizează o schemă de tratament în care dozele de heparină, administrate la 8 ore subcutanat, nu sunt fixe, ci adaptate în așa fel încât la sfârșitul intervalului de 8 ore timpul de coagulare a plasmei recalcificate sau timpul de tromboplastină activată parțial să fie alungit de 1,5 ori comparativ cu cel de control.

Asocierea heparinei nefracționate cu dihidroergotamina poate mări efectul protectiv. Se administrează în general 5 000 unități de heparină sodică plus 0,5–1 mg dihidroergotamină subcutanat la 12 ore, sau 5 000 unități heparină sodică plus 0,5 mg dihidroergotamină la 8 ore, timp de 5–7 zile. Dozele de dihidroergotamină mai mari pot induce spasme arteriale care pot provoca necroze ischemice, mai ales digitale. Dihidroergotamina nu poate fi administrată la bolnavii operați pe vase, la cei cu ischemie intestinală sau miocardică sau la cei cu fenomene vasospastice.

Heparinele cu greutate moleculară mică (în general între 3 000–6 500) au o activitate anti Xa mult crescută comparativ cu activitatea anti IIa (până la de peste 4 ori), permițând utilizarea unor doze antitrombotice eficiente aproape fără risc de hemoragie. De regulă nu este necesar controlul de laborator al statusului coagulării. Efectul lor este prelungit, putând fi administrate subcutanat o singură dată pe zi, și în general nu se însoțesc de trombopenii importante. Diversele preparate au concentrații variabile exprimate în sisteme diferite (unități antiXa sau mg), astfel încât actualmente nu există posibilitatea de a stabili echivalente precise între ele. Cele mai utilizate heparine cu greutate moleculară mică sunt: Sandoparin, Fraxiparin, Fragmin, Clexane, Lovenox, Clivarin, Clivaparin. Studiile cu radiofibrinogen au arătat că incidența TVP după operațiile abdominale mari este de numai 2,5% la bolnavii tratați cu heparine fracționate având greutate moleculară mică, față de 7,5% la cei tratați cu heparină nefracționată. Ele s-au dovedit eficiente și în chirurgia șoldului.

Antivitaminele K au avantajul că se pot administra per os, dar și dezavantaje: necesită controale repetate ale statusului coagulării; anticoagularea dorită se obține numai după câteva zile; efectele unui eventual supradozaj nu pot fi anulate repede fără infuzii de plasmă proaspătă sau concentrate de factori II, VII, IX și X; cresc prea mult riscul de sângerare dacă sunt administrate preoperator. Ultimul dezavantaj poate fi înlăturat dacă profilaxia se începe cu heparină. Dozele profilactice de antivitamine K trebuie să alungească timpul Quick (timpul de protrombină determinat într-un singur timp) determinat cu tromboplastine din creier de iepure cam de 1,3–1,6 ori comparativ cu cele dinaintea anticoagulării și corespunzând unui raport internațional normalizat (INR) de 2,0–3,0 (vezi tratamentul tromboemboliei pulmonare). Alungirile timpului Quick până la dublul celui de control nu conferă o protecție mai bună, în schimb complicațiile hemoragice sunt de 5 ori mai frecvente. Antivitaminele K nu se pot administra în primele 13 săptămâni de sarcină nici în cursul nașterii și în general sunt din ce în ce mai puțin folosite pentru profilaxia trombozelor venoase.

Dextranii se folosesc de regulă numai la operații la care anticoagulantele sunt necesare, dar nu se pot folosi. Dextranul cu greutate moleculară de 70 000 (dextran 70) se elimină cu întârziere prin urină, fiind mai greu de manipulat. Din această cauză în practică se folosește mai ales dextranul cu greutate moleculară de 40 000 (dextran 40). Administrarea începe în timpul operației, perfuzându-se 500–1 000 ml dextran 40 în concentrație de 5% sau 10% în decurs de 2–6 ore, și se continuă cu aceleași doze zilnice timp de 4–5 zile sau mai mult (dextranul 70 se administrează la 2 zile). Se pot produce edem pulmonar acut sau insuficiență biventriculară (expansiune excesivă a volumului plasmatic), sângerări, reacții alergice (rash, urticarie, bronhospasm, hipotensiune arterială, șoc anafilactic), insuficiență renală acută (mecanism probabil

toxico-alergic). Dextranii perturbă interpretarea testelor de determinare a grupelor sanguine şi a compatibilităţii sângelui de transfuzat.

Sunt în curs de evaluare mai multe substanţe cu efect anticoagulant şi antitrombotic, dintre care unele s-ar putea dovedi superioare celor utilizate actualmente.

Antiagregantele plachetare singure în general nu sunt eficace în prevenirea TVP. Unele dintre ele pot mări eficienţa altor anticoagulante.

Prevenirea leziunilor peretelui venos implică o intervenţie chirurgicală cât mai puţin traumatizantă asupra venelor profunde, o cateterizare aseptică, netraumatizantă şi acută (schimbarea eventuală a abordului venos), un tratament energic al infecţiilor din vecinătatea venelor profunde şi un sprijin pe plan moale şi de durată scurtă la nivelul musculaturii posterioare a gambelor.

Indicaţii specifice pentru profilaxia TVP. Întrucât gradul riscului de TVP diferă apreciabil în raport cu diversele situaţii cu risc crescut, a devenit necesară o precizare a conduitei profilactice. În 1986 Institutul Naţional de Sănătate (NIH) al SUA a făcut unele recomandări privind prevenirea TVP şi tromboemboliei pulmonare pentru mai multe situaţii specifice. În intervalul de timp scurs, experienţa privind profilaxia TVP s-a îmbogăţit şi au căpătat aplicabilitate clinică extinsă noi anticoagulante, astfel încât recomandările NIH necesită unele revizuiri.

În chirurgia generală şi ginecologică (abdomen, torace) incidenţa TVP creşte net peste vârsta de 40 ani, mai ales dacă intervenţia chirurgicală se prelungeşte. NIH recomandă o profilaxie antitrombotică pentru toţi operaţii (1) care au 40 de ani sau mai mult, sau (2) la care intervenţia chirurgicală durează peste 1 oră, sau (3) sunt obezi, sau (4) au un malignom, sau (5) au avut TVP sau embolie pulmonară, folosind heparina subcutanat (5 000 UI în 2 ore înaintea intervenţiei şi apoi câte 5 000 UI la 8 sau 12 ore) până ce bolnavul se poate da jos din pat. Dacă nu se poate administra heparină se pot folosi dextrani şi/sau compresia externă gradată cu ciorapi elastici sau compresie pneumatică intermitentă. La operaţii cu risc mare de TVP, asocierea heparină-dihidroergotamină cu compresie pneumatică intermitentă apare ca cea mai potrivită. Dacă operaţia se prelungeşte, se poate folosi intraoperator stimularea electrică a muşchilor gambei sau compresie pneumatică intermitentă. Efectul preventiv al heparinelor cu greutate moleculară mică s-a dovedit însă net superior celui al heparinei nefracţionate, astfel încât heparinele fracţionate constituie în prezent medicaţia de elecţie.

În *chirurgia ortopedică reconstructivă a şoldului şi genunchiului* NIH recomandă fie doze mici de antivitamine K (warfarină), fie dextrani, fie doze adaptate de heparină, fie mijloace mecanice. La operaţii cu risc obişnuit asocierea heparinei în doze adaptate sau a dextranilor cu compresia pneumatică intermitentă măreşte eficienţa profilaxiei, iar la cei cu risc mare eficienţa acesteia creşte prin asocierea heparină-dihidroergotamină şi compresie pneumatică intermitentă. Dacă dihidroergotamina nu poate fi administrată, se poate încerca asocierea dozelor adaptate de heparină cu acid acetil-salicilic şi compresie pneumatică intermitentă. Asocierea heparinei nefracţionate cu concentrate purificate de AT III s-a dovedit de asemenea mai eficace decât heparina singură. Heparinele cu greutate moleculară mică s-au dovedit foarte eficace şi în chirurgia şoldului, fiind superioare heparinei nefracţionate. În locul heparinei s-a folosit ocazional ancrod, dar nu există suficientă experienţă clinică. În cazul

politraumatizaților ortopedici profilaxia TVP cu anticoagulante este adesea imposibilă în primele zile din cauza pericolului de hemoragie gravă.

În *chirurgia urologică* NIH recomandă minidoze de heparină, dar în raport cu situația (prostatectomii deschise) se pot utiliza și celelalte mijloace menționate la profilaxia TVP în chirurgia generală, inclusiv o formă de compresie externă.

În *neurochirurgie*, unde riscul de TVP este șimilar celui din chirurgia generală cu risc mare, nu se poate recurge la anticoagulante, deoarece hemoragiile mici pot avea urmări grave și pot fi urmate de invaliditate definitivă. Se folosește numai profilaxia cu mijloace fizicale, în special compresia pneumatică intermitentă.

Bolnavii cu afecțiuni medicale predispunând la TVP se găsesc în general la un risc mai mic decât cei chirurgicali. Fac excepție bolnavii cu factori de risc cumulați, inclusiv cei cu TVP recurente de cauză cunoscută (în general deficiente ereditare de factori anticoagulanți) sau necunoscută (idiopatice). Pentru bolnavii la risc mare atitudinea profilactică cea mai adecvată este cel mai adesea heparinoterapia cu heparine fracționate sau cu doze adaptate de heparină nefracționată, asociată sau nu cu compresie elastică gradată, și urmată de administrarea de antivitamine K. Dacă bolnavii au ictus hemoragic sau trombotic, dar cu ramolisment extins (detectat cel mai bine prin rezonanță magnetică nucleară), nu se pot folosi decât mijloace mecanice. Bolnavii cu TVP recurente, idiopatice sau prin deficiențe ale factorilor anticoagulanți, necesită o profilaxie pe o durată indefinită, în general cu antivitamine K, la care se pot eventual asocia stimulatorii fibrinolizei activi per os.

În *sarcină* se recomandă pentru gravidele cu risc mare de TVP minidoze de heparină nefracționată. Heparina trebuie suprimată perinatal sau în caz de iminență de avort. Heparinoterapia prelungită la gravide se însoțește de mortinatalitate crescută. Antivitaminele K sunt proscrise în primul trimestru de sarcină și perinatal, și în general nu se folosesc profilactic la gravide. Din aceste motive mulți preferă utilizarea mijloacelor fizicale de prevenție a TVP, în special a ciorapilor elastici cu compresie gradată și a exercițiilor fizice zilnice.

În prezent, majoritatea schemelor pentru profilaxia TVP includ heparinele cu greutate moleculară mică.

TRATAMENT

Obiectivele principale ale tratamentului TVP sunt prevenirea embolismului pulmonar și a sindromului posttrombotic. Pentru a realiza aceste obiective tratamentul ideal ar trebui: 1) să reducă masa trombusului; 2) să mențină structura și funcția sistemului venos a membrului afectat, inclusiv structura și funcția valvulelor venoase; 3) să prevină embolizarea trombilor în plămâni. Aceste obiective sunt parțial atinse de tratamentul anticoagulant și într-un mod aproape maximal de cel trombotic.

Tratamentul TVP se face în raport cu sediul TVP (proximal sau distal), caracterul extensiv al trombozei *și eventualele complicații*. Factorii etiologici și cei de risc pot juca un oarecare rol în tactica tratamentului. Acesta este cu atât mai eficace, cu cât este aplicat mai devreme, permițând o restitutio ad integrum.

Cel mai adesea tratamentul este medical şi foarte rar chirurgical. Tratamentul medical constă, în principal, în imobilizarea membrului afectat şi administrarea de anticoagulante sau, mai rar, de trombolitice.

Imobilizarea membrului afectat diminuă riscul emboliilor şi trebuie menţinută atât timp cât acest risc este crescut, adică până la liza completă a trombusului sau epitelizarea lui. În cazul fibrinoliticelor liza trombusului se poate produce chiar în decurs de 48 ore, dar de obicei necesită 3–4 zile; chiar dacă liza este incompletă după 3–5 zile, mobilizarea este permisă sub anticoagulante, deoarece trombusul nelizat este aproape totdeauna aderent de venă. Dacă se administrează numai anticoagulante, mobilizarea se face după 7–8 zile în cazul trombozei venelor poplitee şi femurală superficială, după 8–10 zile în cazul trombozei venei femurale comune şi după circa 14 zile în cazul trombozei venelor iliace la vârstnici, timp minim necesar pentru epitelizarea trombuşilor care nu au fost lizaţi. În trombozele localizate în venele muşchilor gambei imobilizarea este mai scurtă şi după unele păreri nici nu ar fi necesară dacă bolnavii sunt anticoagulanţi (embolii rare şi mici).

În prezenţa edemului, membrul afectat imobilizat trebuie menţinut deasupra orizontalei. Ridicarea din pat în cazul flebotrombozelor proximale, chiar neînsoţite de edem, necesită contenţie externă până când se poate stabili dacă s-a produs sau nu restitutio ad integrum.

Anticoagularea (vezi şi capitolul „Tratamentul TEP"). *Anticoagulantele reprezintă actualmente tratamentul de bază în TVP.* Ele nu lizează trombusul, ci previn extensia acestuia şi ameliorează simptomele acute; indirect previn embolismul pulmonar şi mortalitatea prin această complicaţie. Trombuşii venoşi sunt lizaţi parţial prin activitatea trombolitică naturală, sau se epitelizează, dar structurile valvulare venoase rămân afectate, permiţând apariţia secundară a sindromului posttrombotic la aprox. 50% din bolnavii cu TVP proximală. Astfel, terapia anticoagulantă este esenţială în reducerea extensiei şi complicaţiilor imediate ale TVP, dar *este relativ puţin eficace în prevenirea sechelelor tardive,* în special a sindromului posttrombotic.

Tratamentul anticoagulant se aplică imediat (după ce s-au exclus contraindicaţiile) *în cazul TVP cu orice localizare, dacă diagnosticul clinic este foarte probabil* sau a fost obiectivat printr-o metodă de explorare rapidă şi fiabilă. Unii autori nu recomandă tratament anticoagulant pentru trombozele venoase limitate la venele gambei, întrucât avantajele ar fi mai mici decât riscul complicaţiilor hemoragice. Întrucât extensia proximală a trombilor situaţi iniţial distal se produce la aprox. 20% din pacienţii fără anticoagulare, este mai prudent să se aplice tratament, dacă nu există mijloace neinvazive de a evalua o eventuală extensie.

În prezent se folosesc pentru tratamentul TVP anticoagulante din clasa heparinei şi a antivitaminelor K (cumarinice).

Heparina este tratamentul de elecţie iniţial al majorităţii pacienţilor cu TVP; de regulă se folosesc heparine nefracţionate, dar în ultimul timp se obţin rezultate foarte bune şi cu heparine cu greutate moleculară mică.

Heparinele nefracţionate se pot administra în perfuzie i.v., injecţii i.v. intermitent sau pe cale subcutanată. Calea i.v. prin perfuzie continuă este preferată administrării intermitente, deoarece – deşi ambele regimuri sunt eficace în tratamentul TVP, complicaţiile hemoragice sunt mai puţin frecvente la perfuzia continuă. În administrarea i.v. continuă se injectează iniţial un bolus de

5 000 UI (de excepție 10 000 UI) heparină sodică, urmată de perfuzarea a 1 000–1 300 UI/oră (sau 20 ± 3 UI/kg/oră) sau 30 000–35 000 UI/zi, astfel încât timpul de tromboplastină activată parțial (APTT) să fie de 1,5–2 ori față de valorile de control. Primul control se face după 4 ore, iar următoarele de 2 ori sau o dată pe zi. După 24–48 ore dozele de heparină necesare devin mai mici, în medie 15 ± 3 UI/kg/oră (25 000 ± 5 000/24 ore pentru un adult de 70 kg), doze care se mențin 5–10 zile, până se instalează efectul anticoagulantelor orale, după care administrarea heparinei se întrerupe.

Administrarea discontinuă de heparină se face repartizând doza totală pe zi, în 6 doze, care se injectează i.v. la 4 ore (în medie bolus inițial 5 000–10 000 UI, apoi 5 000 UI la 4 ore); controlul APTT ar trebui făcut la 3 ore după ultima administrare și dozele ajustate astfel încât APTT să se mențină la valori de 1,5–2 față de timpul de control.

Dacă heparinoterapia este eficace concentrația de AT III crește; o concentrație scăzută de AT III care nu crește sub heparină sau una de 40% impune recurgerea la alt tratament.

Administrarea subcutană de heparină nefracționate în doze mari se face numai când nu există posibilitatea unui abord venos. După un bolus inițial de 5 000–10 000 UI se injectează subcutanat 17 500 UI (între 15 000–20 000 UI) la 12 ore interval, dozele adaptându-se pentru a menține APTT la 1,5–2 ori timpii de control. Folosind acest regim terapeutic concentrația plasmatică de heparină și prelungirea APTT sunt de obicei menținute timp de 24 ore. În locul heparinei sodice administrată s.c. uneori se folosește heparina calcică (Calciparine) care are o absorbție mai prelungită și mai constantă. Calciparina conține 25 000 UI/ml, iar pentru un adult de 70 kg se injectează în medie 0,1 ml/10 kg la 12 ore, dozele adaptându-se după valorile APTT care trebuie menținute între 1,5–2 ori valorile normale.

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost inițial puțin întrebuințate în TVP (activitate anticoagulantă mai mică decât antitrombotică); în prezent folosirea lor este din ce în ce mai frecventă în tratamentul curativ al TVP și rezultatele sunt cel puțin egale cu cele obținute prin heparine nefracționate. Dozele administrate, de 2 ori pe zi, sunt în general ceva mai mari decât cele folosite pentru profilaxia TVP.

Durata terapiei cu heparină în tratamentul TVP este de 5–10 zile și trebuie urmată de profilaxia secundară cu anticoagulante orale, pentru o durată de 3–6 luni. O alternativă terapeutică ar fi de a începe heparina și anticoagulantele orale în același timp, și de a întrerupe heparina atunci când timpul de protrombină a atins nivelul terapeutic dorit, în general după 4–5 zile; o astfel de tactică de tratament se aplică însă rar, preferându-se o perioadă de heparinoterapie neasociată de minim 5 zile, urmată de anticoagulare mixtă heparină + antivitamine K pentru alte 4–5 zile. Heparina este apoi întreruptă când timpul de protrombină se găsește în limite terapeutice.

Reacțiile adverse ale tratamentului cu heparină (tabelul IX) sunt relativ puține și limitate, în afară de cele legate de supradozaj sau de reacții de hipersensibilizare. Se pare că heparina de origine bovină induce mai frecvent trombocitopenie, decât cea de origine porcină.

Anticoagulantele orale (antivitamine K) se folosesc de regulă în profilaxia secundară a TVP, după tratamentul inițial cu heparină. Ele scad sinteza hepatică a proteinelor coagulante dependente de vit. K (factorii II, VII, IX și X) și

cel puţin a doi factori anticoagulanţi nedependenţi de vit. K (proteinele C şi S). Sub raport clinic ele previn recurenţa TVP, extensia sau embolizarea pulmonară. Durata profilaxiei secundare cu anticoagulante orale depinde în principal de sediul TV; este de 6–8 săptămâni pentru TVP cu localizare la gambă, sau de 3–6 luni pentru TVP proximală sau embolismul pulmonar (sau indefinit dacă factorii de risc de TV nu au fost eliminaţi, de exemplu în deficienţe genetice de proteine C şi S sau în neoplazii).

TABELUL IX

Efectele adverse ale tratamentului cu heparină

A. Hemoragii
  1. În doze terapeutice
    a. Hematoame traumatice (inclusiv la locul injecţiilor subcutanate)
    b. Sângerări locale sau generale prin factori de risc hemoragic (inclusiv medicamentoşi) trecuţi cu vederea
    c. Trombocitopenice (induse de heparină)
  2. Prin supradozaj (accidental)
B. Trombocitopenie (mai frecventă cu heparină din plămân de bou)
  1. Nonimună (precoce, în general uşoară)
  2. Imună (aprox. a 10-a zi, asociată cu creşterea IgG, adesea severă)
C. Tromboză arterială paradoxală (însoţită de trombocitopenie consecutivă în special aglutinării intravasculare a plachetelor)
D. Reacţii de hipersensibilitate (astm, urticarie, rinită, febră, rash, rar şoc anafilactic)
E. Osteoporoză (în administrări prelungite de peste 6 luni şi doze de peste 15 000 U/zi)
F. Alopecie tranzitorie
G. Hipertransaminazemie pasageră (între ziua a 5-a şi a 10-a)
H. Hiperaldosteronism în caz de administrare intravenoasă continuă peste 4–8 zile (rar cu semnificaţie clinică)
I. Arsură-durere digito-plantară asociată cu coloraţia albăstruie a degetelor

Situaţiile F–I se întâlnesc rar

De obicei preparatele de acenocumarol sau warfarina se încep după 5–6 zile de la iniţierea tratamentului cu heparină; antivitaminele K şi heparina se administrează împreună 3–4 zile, până când timpul de protrombină se prelungeşte de 1,5–1,8 ori faţă de timpul de control; apoi, pe toată durata profilaxiei secundare sunt suficiente alungiri de 1,3–1,6 ori (medie 1,5 ori) faţă de timpul Quick de control (determinat cu tromboplastină din creier de iepure), ceea ce corespunde la o valoare a INR de 2–3 ori. Cumarinele nu acţionează imediat, întrucât factorii de coagulare a căror sinteză este inhibată, se elimină din circulaţie progresiv, având timpi de înjumătăţire (T 1/2) foarte variaţi. Astfel, T 1/2 este de 5 ore pentru F VII, de 20–40 ore pentru F IX, de 20–50 ore pentru F X şi de aprox. 100 ore pentru F II. Perioada de suprapunere a heparinei şi a cumarinicelor este în medie de 3 zile, dar durata acesteia depinde şi de preparatul cumarinic folosit. Pentru tratamentul de întreţinere dozele de cumarinice au mari variaţii individuale şi de exemplu pentru acenocumarol variază între 2 şi 4 mg/zi.

Efectele adverse ale cumarinicelor sunt relativ limitate, dacă se foloseşte o intensitate a anticoagulării moderată şi eficace (tabelul X). Sângerările prin

supradozaj și embriopatiile sunt complicațiile cele mai de temut. Cumarinicele nu trebuie folosite în timpul sarcinii, întrucât traversează placenta și determină hemoragii fetale. Interacțiunea lor cu numeroase droguri (cimetidina, aspirina, antiinflamatoarele nonsteroidiene, amiodarona, cloramfenicolul, cotrimoxazolul, rifampicina, barbituricele etc.) obligă la o stabilire individuală a dozelor, eficace și fără risc (în medie timp Quick 1,5 ori față de valorile martor sau INR între 2 și 3).

TABELUL X

Efectele adverse ale tratamentului cu antivitamine K

A. Hemoragii
  1. În doze terapeutice
    a. Hematoame traumatice
    b. Sângerări locale sau generale datorită factorilor de risc hemoragic (inclusiv medicamentoși) preexistenți trecuți cu vederea
  2. Prin supradozaj (accidental)
B. Tromboză arterială prin coagulare intravasculară (doze de încărcare mari la bolnavi cu deficit în activitatea proteinei C și S)
C. Reacții de hipersensibilitate (mai ales la derivații de indandionă)
D. Arsură-durere digito plantară asociată cu colorația albăstruie a degetelor (rar)
E. Malformații congenitale în administrarea în primul trimestru al sarcinii (mai caracteristic sindromul Conradi-Hunermann)
F. Hemoragii fetale
G. Sindrom Conradi-Hunermann simili la gestante (rar)

Tratamentul trombolitic. Folosirea medicației trombolitice, mai ales dacă este administrată precoce, *are unele avantaje potențiale față de anticoagulante în tratamentul TVP:* liza trombusului venos, restaurarea circulației venoase normale și reducerea afectării valvulelor venoase, prevenirea sindromului post-trombotic. *Aceste avantaje sunt limitate de un risc mai mare al complicațiilor hemoragice* severe și de un cost deosebit de mare. Indicațiile tratamentului trombolitic sunt încă relativ limitate, dar sunt în progresivă creștere. El trebuie aplicat, ori de câte ori este posibil, în flebotrombozele înalte (femuro-iliace) și/sau extensive (iliace sau cave), în flebitele albastre și în cele emboligene sub tratament anticoagulant corect. Eficiența tratamentului depinde de sediul TV, vechimea trombozei și mai puțin de tipul de trombolitic folosit. Liza completă a trombusului și restitutio ad integrum a venei, se obține în 50–80% din cazuri, rezultate care se mențin luni sau ani după tratament.

Agenții trombolitici dizolvă (lizează) trombușii (venoși) prin activarea enzimei plasmatice inactive, plasminogen, în plasmină activă. Aceasta degradează fibrina din trombus sau din cheagul hemostatic, în peptide solubile. De asemenea plasmina circulantă degradează fibrinogenul solubil, și în parte alte proteine plasmatice, Streptokinaza, urokinaza, activatorul tisular al plasminogenului obținut prin metoda recombinării (rt-PA) și APSAC (**a**cylated **p**lasminogen-**s**treptokinaze **a**ctivator **c**omplex) sunt agenții trombolitici în prezent folosiți pentru tratamentul TVP. Caracteristicile principale ale tromboliticelor și modul de administrare în TVP sunt rezumate în tabelul XI (vezi și „Tratamentul TEP“).

TABELUL XI

Caracteristicile principale ale activatorilor plasminogenului utilizaţi în clinică curent în tratamentul TVP

Caracteristici	*Streptokinaza*	*Urokinaza*	*rt-PA**	*APSAC***
Provenienţă	Culturi de streptococi	Culturi de ţesuturi heterologe	Culturi de ţesuturi heterologe	Culturi de streptococi
Greutate moleculară (daltoni)	47 000	32 000–54 000	70 000	131 000
Tipul agentului	Proactivator bacterian	Activator tisular	Activator tisular recombinat	Proactivator bacterian
Clearance plasmatic (minute)	12–18	15–20	2–6	40–60
Activarea fibrinolizei	Sistemică	Sistemică	Sistemică	Sistemică
Specificitatea pentru fibrină	Minimă	Moderată	Moderată	Minimă
Antigenicitate	Da	Nu	Nu	Da
Reacţii alergice	Da	Nu	Nu	Da
Febră	Obişnuită	Neobişnuită	Neobişnuită	Obişnuită
Calea de administrare – Intravenoasă periferică Doza de încărcare	250 000 UI (în 30 min.)	4 400 U/kg corp (în 10 min.)	0,6 mg/kg corp în bolus, apoi până la 0,75–1 mg/kg corp*** (în 3–4 ore)	30 mg/zi (în 2–5 min.)
Doza medie de întreţinere	100 000 UI/oră aprox. 72 ore	4 400 U/kg corp aprox. 48 ore	0,75–1 mg/zi*** încă 48 ore sau mai mult	30 mg/zi încă 48 ore sau mai mult
– In situ (angiocateter)	5 000–10 000 UI/oră, concomitent cu heparină intravenos pentru realizarea unei heparinemii de 0,25 U/ml care menţine vena permeabilă 72 ore sau mai mult	500–2 000 U/kg corp/oră 72 ore sau mai mult	Nu	Nu

* rt-PA = activator tisular de plasminogen recombinat
** APSAC = complex de plasminogen (uman) – streptokinază acilat (anizoilat)
*** Nu peste 100 mg/zi

Streptokinaza (SK) este agentul trombolitic de departe cel mai utilizat, fiind cel mai ieftin și cu o bună eficiență. Schema uzuală de administrare a SK în cazul unei TVP la un adult constă în perfuzarea intravenoasă a unei doze inițiale de 250 000 UI în decurs de 30 minute (de regulă suficientă pentru a nu fi neutralizată de anticorpii preexistenți), urmată de perfuzia a 100 000–150 000 UI/oră pentru 48–72 ore, rareori mai mult. Administrarea prelungită (față de tratamentul în infarctul acut de miocard) este necesară deoarece trombusul este cel mai adesea mai vechi în momentul stabilirii diagnosticului și deci mai greu lizabil. Controlul statusului coagulării se face mai bine cu ajutorul timpului de trombină, care se determină înainte de instituirea perfuziei și apoi la 2 ore de la debutul ei, când în mod optim trebuie să fie prelungit de 4–5 ori față de cel de control; o alungire mai mică sugerează prezența unui titru ridicat de anticorpi anti-SK și necesită mărirea dozelor cu circa 50%. Ulterior timpul de trombină se controlează la intervale de 4 ore pe toată durata tratamentului. Dacă la 6 ore de la instituirea perfuziei alungirea timpului de trombină este mai mică decât de 3 ori timpul de control, dozele de SK trebuie micșorate cu 25–50% (prea mult plasminogen legat de SK), iar dacă alungirea este mai mare decât de 5 ori valoarea de control dozele de SK trebuie crescute (exces de plasminogen activabil, nelegat de SK). După 4 zile de tratament modificările timpului de trombină se pot datora și anticorpilor anti-SK, dar în general SK nu se administrează decât de excepție mai mult de 3 zile. Testul de liză a euglobulinelor (scurtat) nu este necesar dacă se supraveghează clinic cu atenție o eventuală sângerare. La 2–3 ore de la întreruperea administrării SK, se începe administrarea obligatorie de heparină în doze anticoagulante. SK nu poate fi administrată la cei cu intoleranță semnificativă și în cazul unui tratament cu SK în ultimele 6 luni.

Urokinaza (UK) are o utilizare mai redusă din cauza costului mai ridicat, dar are o eficacitate cel puțin egală cu a SK. Ea este un activator direct al plasminogenului în plasmină; nu este nici antigenică și nici pirogenă.

Se administrează inițial 4 400 UI/kg în bolus, în 10 minute, și apoi se continuă cu 4 400 UI/kg/oră pentru 24–48 ore. Durata tratamentului cu UK este în general mai scurtă și controlul biologic se realizează prin determinarea timpului de trombină la 4 ore, care trebuie să fie alungit de 4–5 ori față de cel de control dinaintea începerii tratamentului. Dacă alungirea timpului este mai mare de 5 ori dozele se micșorează cu aprox. 25% și se măresc în mod asemănător, dacă alungirea timpului de trombină este mai mică decât de 3 ori timpul de control. Imediat după terminarea tratamentului se începe administrarea de heparină și apoi cumarinice, după schemele cunoscute.

Activatorul tisular al plasminogenului recombinat (rt-PA), produs neantigenic, se administrează de regulă în doze de 0,75–1 mg alteplază/kg/zi, infuzate intravenos în decurs de 3–4 ore, dar nu peste 100 mg/zi deoarece incidența hemoragiilor cerebrale crește în mod manifest. Deși este relativ fibrinospecific și cu acțiune sistemică mai redusă, controlul statusului coagulării devine necesar dacă tratamentul se prelungește peste 48 ore, ceea ce se întâmplă extrem de rar. Dozele trebuie reduse la bolnavii cu insuficiență hepatică. Administrarea heparinei se face concomitent cu începerea infuziei de rt-PA.

APSAC a fost încă relativ puțin folosită în tratamentul TVP. În doze de 30 mg/zi, corespunzând la 1 milion UI de SK, administrate într-o singură injecție intravenoasă în 2–5 minute, APSAC are aproximativ efectele trombolitice ale

SK administrată intravenos continuu timp de 24 ore după schema anterior prezentată. Conținând SK este alergizantă, iar anticorpii anti-SK îi pot neutraliza acțiunea. Heparina se administrează la circa 6–8 ore după întreruperea perfuziei cu APSAC.

În afara administrării i.v. a tromboliticelor, cu efectele lor sistemice, în ultimul timp s-a încercat *SK și UK în administrare locală,* prin plasarea unui angiocateter în interiorul trombusului localizat flebografic; se mărește astfel suprafața de atac a plasminei și se facilitează liza trombusului cu doze mai mici de activatori. Această metodă este dificil de aplicat fără facilități tehnice adecvate.

Rezultatele imediate ale tratamentului trombolitic pe cale sistemică în TVP, sunt relativ asemănătoare, cel puțin pentru SK și UK, unde există o mai mare experiență. Tratamentul trombolitic trebuie însă continuat cu tratament anticoagulant (întâi heparină și apoi cumarinice) pentru o perioadă de 3–6 luni.

Complicațiile principale ale tratamentului trombolitic sunt hemoragiile, mai frecvente și mai grave, dacă nu au fost excluși de la tratament bolnavii cu risc hemoragic sau hemoragii active (vezi „Tratamentul TEP"). Hemoragiile se produc aproape totdeauna prin liza unor trombuși cu rol hemostatic și mult mai rar prin efecte sistemice (defibrinare, digestia factorilor V și VIII). Sunt necesare o supraveghere clinică atentă, determinarea hematocritului de 2 ori pe zi, determinarea fibrinogenului și controlul repetat al timpului de trombină în cazul tromboliticelor cu efecte sistemice importante (SK, UK, APSAC). Frecvența emboliilor pulmonare în cursul tratamentului cu trombolitice nu este mai mare decât cea din cursul tratamentului cu anticoagulante și s-a infirmat ipoteza că disoluția trombusului ar favoriza embolizarea.

Alte mijloace terapeutice medicale. În cazuri particulare pot fi necesare și alte măsuri, de exemplu *combaterea șocului hipovolemic din phlegmasia caerulea, antibioterapie în caz de infecție bacteriană* cu potențial trombogen, sau combaterea durerii. În tabelul XII este prezentată schema tratamentului medicamentos specific al TVP.

TABELUL XII

Tratamentul medicamentos al trombozei venoase profunde

Proximală (iliofemurală)

Acut Tromboliză, inițial sau după heparinoterapie ineficientă (embolie pulmonară, phlegmasia caerulea)

- SK 250 000 UI inițial, apoi 100 000 UI/oră 48–72 ore, intravenos; 5 000–10 000 UI/oră plus heparină 72 ore, local (cateter)
- UK 4 400 U/kgcorp inițial, apoi 4 400 U/kgcorp/oră, 48 ore, intravenos; 500–2 000 U/kgcorp/oră 72 ore, local (cateter)
- rt-PA 0,75–1,00 mg/kgcorp/zi* în 3–4 ore, intravenos
- APSAC 30 mg/zi în 2–5 minute, intravenos
- *Anticoagulare,* inițial și după tromboliză, în medie 5–7 zile
- Heparină
  - Nefracționată, intravenos, adaptată pentru un timp de tromboplastină parțial activată de 50–80 secunde
  - Nefracționată porcină 5 000–7 500 U la 6 ore, subcutan
  - Nefracționată calcică 5 000–7 500 U la 6 ore, subcutan (unele preparate cu absorbție lentă și la 12 ore)

Fracționată (greutate moleculară mică) la 12 ore, subcutan (pentru enoxaparină 1 mg/kgcorp la 12 ore)
Enzime defibrinante, în caz de intoleranță la heparine
Ancrod 1 U/kgcorp intravenos în 6 ore sau 210–280 U subcutan, inițial, apoi 70 U/zi subcutan 6 zile
Cronic Anticoagulare
Heparină
Nefracționată 5 000 U la 8–12 ore, subcutan
Fracționată o dată pe zi, subcutan (pentru enoxaparină 0,8 mg/kgcorp)
Antivitamine K per os pentru un INR de 2,0–3,0 sau timp Quick 1,3–1,6 ori din valorile martor
Durata 3–6 luni sau până la dispariția factorilor predispozanți
Distală (gambieră)
Acut Anticoagulare
Heparină ca la localizarea iliofemurală
Cronic Anticoagulare
Heparină ca la localizarea iliofemurală
Antivitamine K la fel ca la localizarea iliofemurală
Durata 6 săptămâni antivitamine K sau heparină, apoi acid acetilsalicilic 3 luni sau până la dispariția factorilor predispozanți

SK = streptokinază, UK = urokinază, rt-PA = activator tisular al plasminogenului recombinat, APSAC = complex de fibrinogen (uman) – streptokinază acilat, INR = raport internațional normalizat, * = nu peste 100 mg/zi

Tratamentul chirurgical are două scopuri principale: 1) repermeabilizarea venei prin trombectomie, cu păstrarea funcționalității valvelor și 2) eliminarea pericolului de embolie, prin întreruperea căilor venoase prin care embolusul poate ajunge în inima dreaptă și plămân.

Trombectomia este indicată în primul rând în phlegmasia caerulea și în flebotrombozele iliofemurale, mai ales emboligene și la care tratamentul fibrinolitic sau anticoagulant nu poate fi aplicat (contraindicat). Ea este indicată de asemenea dacă tratamentul medical (anticoagulant) al trombozelor înalte este ineficace și tromboza se extinde sau se produc embolii pulmonare și de excepție în trombozele distale emboligene sub tratament anticoagulant.

Pentru rezultatul intervenției este decisiv în primul rând intervalul de timp scurs de la debutul trombozei până la stabilirea diagnosticului; după 4–7 zile de la debutul clinic, momentul obișnuit al stabilirii lui, trombusul este de regulă atât de aderent de peretele venei încât îndepărtarea completă nu mai este posibilă tehnic și vena rămâne oricum avalvulată. Dezobliterarea se face mai ales cu sonde cu balonaș tip Fogarty. Este necesară o venografie intraoperatorie de control, eventual o endoscopie venoasă. Pentru împiedicarea retrombozării, în caz de dezobliterare incompletă sau a unei intervenții tardive, se poate crea o fistulă arteriovenoasă temporară, care datorită fluxului sanguin rapid și la o presiune crescută menține vena permeabilă. Tratamentul anticoagulant trebuie reinstituit cât mai repede după intervenție și menținut timp suficient (minim 4–6 săpt.) pentru a preveni retrombozarea.

Întreruperea căilor venoase (vezi capitolul „Embolia pulmonară") se efectuează de excepție în TVP, indicațiile principale fiind trombozele venoase cu embolism pulmonar recurent sub tratament anticoagulant corect.

Alte intervenții chirurgicale pot fi necesare în unele situații particulare, ca în caz de phlegmasia caerulea (fasciotomie pentru reducerea presiunii tisulare, amputații în caz de gangrenă) sau de tromboflebită supurată (excizie, incizie).

Decizia de a se recurge la o intervenție chirurgicală în cazul TVP se ia în consult medico-chirurgical.

TROMBOFLEBITELE SUPERFICIALE

Tromboflebitele superficiale (TFS) sunt afecțiuni inflamatorii, de regulă circumscrise și abacteriene, ale pereților venelor subcutanate, însoțite de formarea de trombuși aderenți.

Comparativ cu trombozele venoase profunde (TVP) importanța lor este mică: ele nu embolizează decât foarte rar, niciodată letal, au tendință la vindecare spontană și nu lasă sechele invalidante. Ocazional se pot extinde însă la venele profunde și pot fi septice.

Incidența TFS nu este cunoscută. Survin mai frecvent pe un teren varicos sau în cursul unui sindrom posttrombotic (SPT) și sunt uneori revelatoare de boli sistemice, care le-au favorizat sau le-au determinat.

ETIOPATOGENIE. FIZIOPATOLOGIE

Cauza cea mai frecventă a TFS o constituie varicele. La varicoși leziunile parietale sunt întotdeauna prezente, traumatismele externe le accentuează, iar staza venoasă favorizează producerea și extinderea trombozei. Rețeaua venoasă superficială dilatată în urma unei TVP se comportă asemănător venelor varicoase.

Leziunile intimale provocate de administrarea intravenoasă de substanțe iritante reprezintă a doua cauză de TFS. Cu excepția tratamentului sclerozant al varicelor, localizarea este de regulă la nivelul venelor subcutanate ale membrelor superioare. Menținerea mai îndelungată a unui cateter venos, mai ales rigid, provoacă leziuni parietale mecanice mai importante, care pot induce o tromboflebită, uneori septică. În cazul injecțiilor iritante procesul flebitic este de regulă limitat, din cauza diluției progresive a substanței de-a lungul traiectului venei. Traumatismele indirecte provoacă foarte rar TFS dacă vena traumatizată este indemnă. Traumatismele directe, inclusiv înțepăturile sau mușcăturile veninoase, pot provoca tromboflebite, dar de regulă prin propagarea procesului inflamator de vecinătate la peretele venei și nu prin traumatismul în sine sau contactul endovenei cu veninul.

Peretele venos poate fi afectat de un *proces inflamator propagat de la structurile din vecinătate*; periflebita se extinde până la endovenă și secundar se produce tromboză. Cel mai adesea procesul inflamator este infecțios, dar TFS este aseptică și numai rar supurată. Cauza cea mai frecventă a acestor periflebite o constituie celulitele și limfangitele provocate de pătrunderea bacteriilor și fungilor printr-o soluție de continuitate a tegumentelor. Mai rar inflamația perivenoasă este neinfecțioasă (înțepături sau mușcături veninoase, injecții subcutanate, extravazări de substanțe iritante pentru țesuturi în cursul administrării lor intravenos etc.).

Uneori TFS survin în *cursul unor boli cu tropism vascular*, cum ar fi trombangeita obliterantă, vasculite sistemice sau boli de colagen. Alteori TFS se produc fără cauză locală evidentă, cum este cazul tumorilor maligne sau al unor infecții la distanță. Ocazional FTS survin *fără nici o cauză decelabilă*, la persoane aparent normale, la care nici în timp nu se dezvoltă o altă boală sistemică sau locală.

În TFS, chiar și în cazul celor varicoase, formarea trombusului este consecința leziunilor endovenei. Trombusul este aderent de perete și obstruează complet lumenul venei; uneori intervine și un spasm venos. Din cauză că procesul obstructiv este de obicei limitat, sângele este deviat prin colaterale, fără ca acestea să se modifice în mod evident. Numai în cazul obstrucției unui colector mare (safena internă) și pe o întindere mai mare, venele colaterale apar dilatate, fără însă ca valvulele lor să devină incompetente. Din cauză că trombusul este bine ancorat de endovenă, el se fragmentează greu și nu embolizează decât în mod excepțional. Spre deosebire de TVP, staza venoasă, chiar și în cazul varicelor, nu are importanță pentru inițierea trombozei. Procesul de endoflebită superficială se poate extinde prin vene colectoare mari sau comunicante la o venă profundă, realizând și o flebotromboză profundă, cu potențial emboligen.

Evoluția trombusului, exceptând extensia și embolizarea, este asemănătoare celei din TVP, dar restitutio ad integrum este mai rară; vindecarea se face de regulă printr-o obliterare fibroasă completă, însă fără sechele funcționale. În cazul safenei mari, vindecarea cu avalvulare duce uneori la o dilatație retrogradă progresivă și la instalarea unei insuficiențe venoase cronice, asemănătoare celei din varicele idiopatice.

TABLOU CLINIC. EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Vena superficială inflamată și trombozată apare sub forma unui *cordon ferm, dureros la presiune sau spontan*, mai neregulat sau monifiliform în cazul flebitelor varicoase; țesuturile din jur sunt de obicei edemațiate, iar tegumentele supraiacente eritematoase și calde. Edemul este localizat totdeauna numai la nivelul procesului periflebitic; un edem difuz, distal de obstrucție are o altă cauză, rareori o TVP asociată. Fenomenele generale, febra și tahicardia sunt aproape totdeauna absente și nu se datorează TFS, decât dacă aceasta este supurată sau extinsă (la varicoși).

Diagnosticul este aproape totdeauna evident. Uneori trebuie eliminate afecțiuni inflamatorii ale structurilor subcutanate, în special celulite, limfangite și paniculite, care pot fi însoțite sau nu de TFS.

Fenomenele inflamatorii dispar spontan în câteva zile sau săptămâni și lasă adesea în urma lor un cordon indurat și indolor, care poate fi definitiv, și o pigmentare brună-gălbuie, care dispare cu timpul. Restitutio ad integrum este posibilă în procesele circumscrise. *Venele recanalizate sunt susceptibile la recidivă de flebite* dacă vindecarea nu s-a produs cu restitutio ad integrum. Emboliile sunt foarte rare și niciodată mortale prin ele însele.

Forme speciale. *Flebita varicoasă* survine în varicele primare în teritoriul safenelor, poate fi extensivă și interesează adesea comunicantele, dar, în absența repausului la pat, de regulă nu se extinde la venele profunde. În cazul varicelor

secundare localizarea poate fi şi la nivelul membrelor superioare. Producerea unei flebite varicoase iatrogene constituie obiectivul tratamentului sclerozant al varicelor idiopatice.

Flebita migratorie (phlebitis migrans) interesează de obicei porţiuni circumscrise de vene subcutanate mici, aparent indemne, cu afectarea succesivă, la intervale de timp variate, a altor teritorii venoase, apropiate sau la distanţă (flebită saltantă). Cel mai frecvent interesate sunt venele superficiale ale feţei dorsale a picioarelor şi regiunii anterioare a gambelor, dar pot fi prinse şi venele superficiale ale coapsei, feţei dorsale a mâinilor, a antebraţelor sau ale trunchiului. Flebitele se vindecă spontan în câteva zile şi lasă o uşoară induraţie locală, care de regulă dispare după un timp. Ocazional pot fi afectate vene de organ sau vene profunde, iar recidivele să intereseze şi vene subcutanate mari. De multe ori nu se găseşte nici o cauză şi nici în timp nu survine o afecţiune care se însoţeşte de o astfel de flebită (forma idiopatică). Alteori flebita migratorie însoţeşte un malignom, în special al organelor abdominale sau al aparatului respirator, o boală inflamatorie generală sau o trombangeită obliterantă Buerger, în care caz poate constitui semnul de debut.

Boala Mondor este o TFS, uneori recidivantă, localizată la nivelul venelor toraco-epigastrice. Segmentele venoase interesate se pot întinde din regiunea axilară până la plica inghinală, fiind afectate cu predilecţie părţile laterale ale toracelui. Modificările locale sunt relativ puţin simptomatice şi evoluează subacut sau cronic. Vindecarea se face în câteva săptămâni cu o induraţie fibroasă. Cauza bolii nu este cunoscută, dar pare a debuta cu o periflebită. Sunt mai frecvent afectate femeile, mai ales cele care au suferit o mastectomie homolaterală.

Flebita superficială supurată este o formă de TFS septică, abcedată. Survine de obicei în cursul unei septicemii sau poate produce septicopioemie, cu diseminări pulmonare septice sau endocardită acută. Fenomenele inflamatorii locale sunt marcate. Abcesul poate fistuliza la tegumente.

TRATAMENT

TFS aseptice şi circumscrise nu necesită propriu-zis nici un tratament, vindecarea spontană fiind regula. Mijloacele antiflogistice locale pot accelera vindecarea, diminuând inflamaţia perivenoasă. În TFS interesând segmente mai lungi şi însoţite de fenomene inflamatorii, *antiinflamatorii nesteroidiene pe cale generală* pot reduce fenomenele locale şi generale. Inflamaţia şi durerile din flebitele varicoase cedează repede dacă la nivelul trombuşilor fluctuenţi se practică incizii, urmate de evacuarea conţinutului lor şi aplicarea unui bandaj compresiv. Compresia externă este indicată în orice flebită varicoasă, deoarece, eliminând staza, de regulă împiedică propagarea procesului trombotic la venele profunde.

Repausul la pat, respectiv imobilizarea, nu sunt indicate în TFS, deoarece prin încetinirea fluxului venos, favorizează extinderea trombozei spre venele profunde.

Anticoagularea, pe durată de câteva săptămâni, *este rareori indicată,* dacă tromboflebita afectează locul de vărsare a safenei mari sau eventual dacă este

situată la nivelul comunicantei din dreptul canalului Hunter și bolnavul nu poate fi mobilizat. TFS din alte teritorii nu necesită tratament anticoagulant decât în cazuri de excepție (mobilizare imposibilă, afectare de venă mare și factori de risc pentru TVP).

Flebitele supurate necesită incizie și antibioterapie adecvată. Flebitele infecțioase de cateter necesită extragerea cateterului și antibioterapie.

SINDROMUL POSTTROMBOTIC

Sindromul posttrombotic (SPT) reunește manifestările clinice ale hipertensiunii venoase cronice din sistemul venos profund, urmare a unei tromboze venoase profunde (TVP) vindecată cu sechele. Insuficiența venoasă care rezultă, însoțită frecvent de o insuficiență limfatică, duce la un drenaj insuficient de sânge și lichid interstițial, cauza modificărilor locale. SPT este mai frecvent la nivelul membrelor inferioare.

Incidență. SPT la nivelul membrelor inferioare se întâlnește la 1–2% din populație. Aproximativ 90% din bolnavii care au avut TVP ale axului femuro-iliac dezvoltă în lunile sau anii care urmează un SPT de grade variabile. SPT cu alte localizări sunt rare.

PATOGENIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Majoritatea TVP se vindecă cu sechele care îngreunează drenajul sângelui, provocând intermitent sau permanent hipertensiune venoasă în amonte. Vena poate fi obstruată complet sau numai stenozată, dar chiar și în stenozele ușoare vena își pierde local capacitatea de a se dilata la solicitări crescute. Rezultă o hipertensiune venoasă permanentă sau intermitentă (în timpul contracției mușchilor de sub nivelul obstacolului) care destinde și dilată progresiv vena, astfel încât prima valvulă situată sub obstrucție, în vena respectivă și în colaterale, devine până la urmă incompetentă. Din acest moment hipertensiunea venoasă se transmite mai departe, retrograd, fiind amplificată la nivelul membrelor inferioare de efectul gravitației. Procesul se repetă din aproape în aproape și se extinde spre periferie, astfel încât până la urmă toate valvulele venelor profunde și ale comunicantelor sau perforantelor devin insuficiente. Obstrucției i se asociază frecvent alterarea directă a valvulelor venoase, care devin nefuncționale, situație denumită avalvulare.

Sângele circulă acum din venele profunde spre cele superficiale, care se dilată, devin tortuoase și se pot transforma varicos (varice secundare). Dilatația venelor superficiale este mai exprimată în timpul contracției mușchilor, deoarece sângele pompat accentuează hipertensiunea din sistemul venos profund. Cu timpul se dezvoltă o insuficiență valvulară și în venele superficiale, ceea ce determină îngreunarea drenajului venos în ortostatism. Staza venoasă duce la acumularea filtratului capilar în interstiții și datorită depășirii capacității maxime de transport a vaselor limfatice (frecvent afectate din timpul flebotrombozei acute) apare edemul. Inițial edemul se resoarbe în cursul nopții (drenajul venos și limfatic este mai bun în clinostatism), apoi devine permanent. Hipo-

xemia veno-capilară datorită stazei venoase și a edemului alterează capilarele sanguine, a căror permeabilitate crește. Factorul mecanic și prezența proteinelor în interstiții provoacă o iritație cronică, urmată de o reacție fibroasă și constituirea unei edem indurat. Fibroza invadează și vasele limfatice, care sunt obstruate progresiv, ceea ce conduce la limfedem. Permeabilitatea capilară crescută și hipertensiunea la polul venos pot provoca extravazări de eritrocite, a căror hemoglobină transformată în hemosiderină se depune în derm. Hipoxia cronică duce la alterarea troficității tegumentelor, cu pierderea fanerelor și a capacității de apărare. Hipoxia tisulară se accentuează prin creșterea edemului, care comprimă arteriolele precapilare și capilarele, și prin intervenția unui reflex arteriolar. Dacă oxigenarea tisulară este compromisă apar necroze subcutanate, cauză de indurații și ulcerații (ulcere trofice de origine venoasă). Inflamația poate interesa și venele, provocând tromboflebite, care se pot extinde la comunicante și perforante și chiar la rețeaua profundă.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice principale ale SPT sunt *edemul, dilatația venelor subcutanate, modificările tegumentelor* și *durerile.* Ele pot apărea în continuarea manifestărilor de flebotromboză acută, dar de obicei survin după un interval liber, de la câteva luni până la mai mulți ani (peste 10 ani), perioadă în care bolnavul nu a avut vreo tulburare de origine venoasă. Intervalul liber deprinde de locul și gradul obstrucției și al lezării valvulelor venoase profunde și de intervenția factorilor care măresc hipertensiunea venoasă, în special ortostatismul. Uneori bolnavii nu au în antecedente TV sau istoricul revelează numai circumstanțe cu risc crescut pentru TVP.

Cel mai constant și mai precoce semn este **edemul.** Dacă apare după un interval liber, inițial este discret și de obicei este localizat perimaleolar. La început este moale și depresibil, dispare în clinostatism sau dacă membrul respectiv este menținut deasupra orizontalei și se accentuează în ortostatism și adesea și în timpul mersului. Cu timpul se accentuează și se extinde proximal, apoi devine mai dur și mai puțin influențat de clinostatism, pentru ca până la urmă să fie permanent și dur. În obstrucțiile înalte poate cuprinde tot membrul afectat, sau ambele membre în cazul obstrucțiilor venelor cave.

Venele subcutanate apar ectaziate, tortuoase sau varicoase. În obstrucțiile înalte dilatația venelor subcutanate ajunge până la rădăcina membrului respectiv. În cazul obstrucției venelor cave dilatația este bilaterală și interesează și venele abdominale și lombare în cazul obstrucției cavei inferioare sau venele toracice în cazul obstrucției venei cave superioare. Dacă valvulele venelor comunicante sau perforante au devenit incompetente, în ortostatism se pot palpa ectaziile lor, sub forma unor dilatații sacciforme (semnul Dow), care se măresc și devin mai puțin depresibile în timpul contracției izometrice a mușchilor situați sub nivelul obstrucției. Dacă staza venoasă este importantă apar ectazii venulo-capilare, vizibile mai ales la nivelul gleznelor, ca o rețea subcutanată. Spre deosebire de varicele idiopatice, în care rețeaua venoasă profundă este indemnă, varicele și venectaziile secundare din SPT nu se golesc repede la

ridicarea membrului inferior deasupra orizontalei (manevra Linton) şi nici la mers, când pot deveni mai turgescente.

Modificările cutanate (trofice) cunoscute ca dermită de stază, pot să domine tabloul clinic. Tegumentele devin atrofice, lucioase, friabile, se subţiază şi îşi pierd fanerele. Se produc uşor infecţii micotice şi bacteriene, însoţite adesea de limfangită. Eczematizarea este frecventă. Peteşiile rezultate din extravazarea hematiilor se transformă în pete brune hemosiderice şi apoi negricioase, care au tendinţă la confluare. Ansamblul modificărilor constituie dermatita ocră, caracteristică. Fenomenele inflamatorii şi necrozele subcutanate realizează o celulită infiltrativă, urmată de induraţii fibroase, care îngroaşă pielea şi îi suprimă mobilitatea fixând-o la stratul adipos. Leziunile de grataj şi reacţiile de sesibilizare amplifică tulburările. În cazurile cu stază venoasă accentuată necrozele tisulare duc la ulceraţii.

Ulcerul de gambă este manifestarea cea mai serioasă a SPT. Zona de predilecţie a localizării lui este faţa anterointernă a 1/3 inferioare a gambei, supramaleolar, iar ulcerul este totdeauna asociat cu o insuficienţă a valvulelor perforantelor Cookett. Fiecare pas, fiecare contracţie a muşchilor gambei, fac ca unda de presiune din venele profunde să se transmită fără nici o piedică la venele superficiale. Diferenţa de presiune arterio-venoasă la nivelul tegumentelor respective edemaţiate se micşorează progresiv până la anulare. Hipoxia cronică are drept rezultat apariţia exulceraţiei şi apoi constituirea ulcerului. Infecţia ulcerului venos este practic constantă. Ulcerul venos fără suprainfecţie importantă nu este dureros în repaus. În general ulcerul posttrombotic este o complicaţie tardivă, dar uneori poate apărea la numai câteva luni de la debutul clinic al SPT.

Bolnavii cu SPT pot avea senzaţii dureroase care în general sunt prezente numai în ortostatism sau în timpul mersului. Uneori durerea din timpul mersului este intensă, provocând claudicaţie intermitentă venoasă, mai ales dacă este prezent şi un ulcer venos. Din cauza durerii unii bolnavi cu ulcer venos adoptă o poziţie antalgică (picior ecvin), care poate duce la redoarea şi chiar la anchiloza gleznei în această poziţie. Ocazional, durerea are caracter cauzalgic. Edemul voluminos provoacă o senzaţie de greutate – tensiune permanentă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de SPT se bazează pe prezenţa edemului cronic caracteristic, a circulaţiei vicariante subcutanate şi a eventualelor modificări cutanate la bolnavi cu antecedente de TVP sau condiţii favorizante pentru aceasta, precum şi pe demonstrarea clinică sau prin investigaţii paraclinice a unei obstrucţii venoase profunde. Când reţeaua venoasă subcutanată este bine vizibilă, testul Linton este cel mai adesea suficient pentru aprecierea existenţei obstrucţiei în venele profunde. Când diagnosticul clinic este nesigur, explorările paraclinice ale sistemului venos clarifică problemele de diagnostic, mai ales când se are în vedere intervenţia chirurgicală.

Flebomanometria oferă date privind gradul refluxului venos şi importanţa pompei musculare în producerea lui. Venografia cu substanţă de contrast este indispensabilă pentru localizarea exactă a perforantelor şi comunicantelor in-

suficiente în cazul când se decide intervenția chirurgicală. În unele cazuri, cuantificarea insuficiențelor limfatică sau arterială necesită o limfografie, respectiv o arteriografie.

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu recidiva de TV.

Bolnavii cu SPT prezintă, uneori, fără cauză aparentă, o accentuare a edemului și durerilor, care nu se datorează unei noi tromboze și care par provocate de distensia venoasă. Durata acestor manifestări este scurtă (zile), în timp ce în recidiva de tromboză ea este lungă. În condiții de diagnostic incert se vor căuta elemente paraclinice care să confirme tromboza activă (testul cu radiofibrinogen, PDF etc.). Compresia progresivă a unei vene profunde, cu hipertensiune venoasă consecutivă, se poate confunda cu un SPT. Identificarea sediului și tipului compresiei, sau rareori flebografia elucidează diagnosticul.

Edemele unilaterale, ca cele din limfedem, lipedem, inflamații sau varice sau cele posturale de cauză generală au rețeaua venoasă profundă permeabilă. Ulcerele varicoase și cele arteriale sau de altă natură au, de asemenea, rețeaua venoasă profundă patentă, și există de regulă semne clinice suficiente pentru a le putea diferenția de cele din SPT, fără a fi necesară recurgerea la explorări paraclinice privind starea circulației venoase profunde.

Claudicația intermitentă venoasă poate fi deosebită de obicei clinic de cea arterială; numai cazurile în care arterele nu se palpează necesită uneori un examen oscilografic sau unul arteriografic.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

SPT netratat are o evoluție progresivă, care poate fi accelerată de apariția unei recidive de tromboză. În stadiile inițiale tratamentul medical este capabil în majoritatea cazurilor să-i oprească progresia. SPT urmând unei phlegmasia caerulea este de regulă sever. Apariția ulcerului venos constituie un element nefavorabil de prognostic; ulcerul necesită cel mai adesea un tratament chirurgical. Factorii profesionali (ortostatic și ortodinamic) pot să accelereze evoluția.

PROFILAXIE ȘI TRATAMENT

Profilaxia SPT începe cu instituirea cât mai timpurie a tratamentului considerat optim pentru tipul de TVP. Din cauza proporției ridicate de sechele semnificative cu care rămân bolnavii cu flebotromboze acute înalte ale membrelor inferioare – netratați cu medicație trombolitică – și a faptului cu hipertensiunea venoasă profundă se dezvoltă cel mai adesea lent, fiind mult timp asimptomatică, aceștia ar trebui explorați în acest sens în continuarea bolii acute. Dacă se constată o îngreunare a drenajului venos profund, profilaxia SPT trebuie instituită și ea în continuarea flebotrombozei acute. Bolnavii asimptomatici, cu examen fizic normal și cu explorările neinvazive (ecografice, platismografice) inițial normale, trebuie sfătuiți să evite un timp efectele gravitației asupra circulației venoase la nivelul membrelor inferioare și să fie examinați periodic câțiva ani.

Indiferent dacă SPT este manifest sau numai potențial, *trebuiesc evitate ortostatismul și toate circumstanțele care îngreunează drenajul venos profund* sau superficial, ca statul pe scaun cu picioarele atârnânde, utilizarea de jartiere circulare sau ciorapi strangulanți. Dacă valvulele venelor perforante sunt competente, mersul poate avea efecte favorabile, activând circulația venoasă de derivație. În caz contrar, în absența unei compresii externe adecvate, el agravează refluxul venos.

Compresia externă devine necesară odată cu apariția edemului și este indispensabilă dacă există reflux gambier prin perforante sau au apărut ulcerații. O presiune externă de minimum 40 mmHg la nivelul gambei împiedică refluxul venos prin perforante. În cazurile ușoare este suficientă o compresie la nivelul gambei cu ciorap elastic.

Cazurile medii necesită ciorapi antigravitaționali mai puțin extensibili, în general cauciucați, iar cazurile severe benzi elastice puțin extensibile sau bandaje inextensibile. Asocierea unei compresii deasupra genunchiului nu aduce avantaje suplimentare. Ciorapii sau bandajele se aplică de jos în sus, de la rădăcina degetelor, dimineața înainte de sculare, și se scot seara la culcare. Dacă există ulcerații sau tulburări trofice, zonele de presiune maximă trebuie protejate cu ajutorul unor bureți de cauciuc sau material plastic, confecționați adecvat. Dacă compresia este bună, seara la culcare nu trebuie să existe edem nici adâncituri în piele. Ciorapii antigravitaționali devin ineficienți în 3–4 luni, benzile elastice sunt mai durabile. Compresia externă la presiuni reglabile, cu ajutorul unui aparat prevăzut cu manșete gonflabile, se folosește intermitent, pentru îndepărtarea edemului rezistent la compresia obișnuită și pentru favorizarea cicatrizării ulcerului venos; ea nu permite deambulația. Compresia externă favorizează pe de o parte rezorbția edemului, exprimându-l mecanic din interstiții, activând circulația venoasă și limfatică și opunându-se refluxului sanguin în venele subcutanate și filtrării capilare excesive, iar pe de altă parte cicatrizarea ulcerului, crescând gradientul de perfuzie tisulară, respectiv oxigenarea țesuturilor. În general compresia externă trebuie aplicată indefinit în ortostatism.

Drenajul postural poate fi necesar în cursul nopții. Poziția cea mai bună este cea de flexie a coapsei pe abdomen la circa 30°, cu ușoară flexie a gambei pe coapsa menținută la orizontală sau puțin deasupra ei.

Ulcerele venoase mici se pot cicatriza numai cu compresie externă adecvată și drenaj gravitațional, asociate cu măsuri de igienă și antisepsie locale. Ulcerele infectate necesită spălături zilnice cu soluții neiritante, cel mai bine clorurosodice izotonice, pentru îndepărtarea mecanică a secrețiilor și detritusului, și aplicarea de antibiotice, preferabil în funcție de sensibilitatea germenilor izolați. Antibioterapia pe cale generală este rar necesară. Ulcerele profunde, cu margini anfractuoase, necesită o toaletă chirurgicală cu excizia acestora și eventual grefă cutanată. Aplicarea unui bandaj compresiv zincat, asociată cu drenajul postural, poate grăbi cicatrizarea în unele situații. Întreruperea chirurgicală a reflexului venos este adesea indispensabilă pentru cicatrizarea și pentru prevenirea recidivelor.

Bolnavii cu ulcere venoase necesitând aplicații locale de antibiotice se sensibilizează ușor la unele dintre ele. Așa-zisele tonice venoase sunt ineficiente în tratamentul ulcerului venos și a bolilor venelor în general. De asemenea, diureticele au o eficacitate redusă.

Intervențiile chirurgicale reparatoare asupra sistemului venos profund au o aplicabilitate limitată. S-au încercat, ocazional cu succese durabile, reconstituiri de valvule, rezecții segmentare de venă (proximală) obstruată cu plasarea de autogrefe sau proteze, sau crearea de diverse pontaje ingenioase. Actualmente aceste metode de tratament reparator se folosesc foarte rar, în servicii spitalicești specializate.

CAPITOLUL XXIX

CORDUL ŞI SARCINA

Conf. dr. MARIA DOROBANŢU

Sarcina şi perioada peripartală cu evoluţie normală determină importante modificări cardiocirculatorii şi respiratorii. La gravida cu boală cardiacă aceste modificări fiziologice pot contribui însă la o deteriorare uneori severă a leziunilor cardiace preexistente şi la creşterea morbidităţii şi chiar mortalităţii materno-fetale. Altcori, starea de graviditate poate fi ea însăşi cauza unor afecţiuni cardiovasculare (ex. HTA gestaţională, cardiomiopatia peripartală) care pot regresa post-partum sau, uneori, pot evolua spre forme cronice de boală. De aceea supravegherea gravidei cu boală cardiovasculară preexistentă sau apărută în timpul sarcinii presupune o colaborare foarte strânsă între cardiolog şi obstetrician.

MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE ŞI RESPIRATORII ÎN SARCINA NORMALĂ

În sarcina normală există modificări hemodinamice şi respiratorii (tabelul I.) care au rol adaptativ la starea fiziologică particulară în care se află femeia gravidă. Aceste modificări fiziologice sunt variabile în funcţie de vârsta sarcinii.

1. **Modificări hemodinamice.** *Volumul sanguin total (VST)* creşte constant în sarcina normală, începând cu săptămâna a 6-a gestaţională, atinge maximum în săptămâna a 32-a, după care rămâne în platou. VST creşte cu 40–50% faţă de nivelul pregestaţional, fiind mai mare la gravidele multipare şi în sarcinile

TABELUL I

Modificările circulatorii în sarcina normală
(după U. Elkayam, 1992)

	Primul trimestru	*Al doilea trimestru*	*Al treilea trimestru*
Volumul sanguin	↑	↑↑	↑↑↑
Debitul cardiac	↑	↑↑ sau ↑↑	↑↑↑
Debitul bătaie	↑	↑↑↑	↑, ↔, ↓
Frecvența ventriculară	↑	↑↑	↑↑↑
Presiunea arterială sistolică	↔	↓	↔
Presiunea arterială diastolică	↓	↓↓	↓
Presiunea pulsului	↑	↑↑	↔
Rezistența vasculară sistemică	↓	↓↓↓	↓↓

↔ nemodificat față de nivelul pregestațional
↑ crește față de nivelul pregestațional
↓ scade față de nivelul pregestațional

gemelare. Creșterea VST se realizează în primul rând prin creșterea volumului plasmatic, care se produce rapid până la jumătatea trimestrului al II-lea de sarcină, după care volumul plasmatic sporește lent până la termen. Pe tot parcursul sarcinii crește progresiv și volumul eritrocitar, dar disproporționat ca ritm și cantitate (numai 20–40%) față de volumul plasmatic, ceea ce și explică așa-numita „anemie fiziologică" din timpul sarcinii.

Rolul esențial în apariția modificărilor VST în timpul sarcinii îl au hormonii steroizi sexuali și/sau placentari. Estrogenii aflați într-o concentrație de până la 100% mai mare decât valorile pregestaționale mediază hipersecreția de renină, angiotensină și aldosteron cu retenție secundară de sodiu și apă. Un rol secundar îl are și somatomamotropina corionică, substanță hormon-like secretată de placentă, care stimulează eritropoieza.

Imediat post partum se produce o creștere tranzitorie a VST, determinată pe de o parte de revenirea în circulația maternă a unui volum relativ semnificativ (300–500 ml) de sânge din circulația uteroplacentară, iar pe de altă parte de absorbția în sectorul intravascular a lichidului extracelular acumulat în timpul gestației. Revenirea la valorile normale a VST se realizează în primele 4–6 săptămâni post partum.

Debitul cardiac (DC) crește în sarcină cu 30–50% mai mult față de valoarea maximă între săptămânile 20 și 24 ale sarcinii. În ultimul trimestru de sarcină DC rămâne constant crescut. Creșterea inițială a DC se realizează în primul rând prin creșterea debitului-bătaie. În trimestrul al 3-lea creșterea DC se datorează predominant accelerării frecvenței cardiace care poate atinge valori cu 20–30% mai mari față de perioada pregestațională. Creșterea DC recunoaște în principal același mecanism hormonal ca și creșterea VST. Modificările DC și ale frecvenței ventriculare sunt parțial explicate și prin dezvoltarea circulației uteroplacentare care acționează hemodinamic ca o mare fistulă arteriovenoasă realizând condițiile optime ale unui sindrom hiperkinetic.

În timpul travaliului și al expluziei se constată modificări semnificative ale DC. Astfel, în timpul travaliului, la fiecare contracție uterină viguroasă DC crește cu 15–20%, datorită tahicardiei tranzitorii și revenirii în circulația maternă a unui volum variabil de sânge (300–500 ml) din circulația uteroplacentară. Creșterea DC este urmată de o bradicardie reflexă. Imediat după expluzie se remarcă un al doilea maxim de creștere a DC ca urmare a creșterii bruște a întoarcerii venoase prin decomprimarea venei cave inferioare. Creșterea DC și bradicardia persistă aproximativ două săptămâni post partum, revenirea la normal a acestor parametri realizându-se în 4–6 săptămâni.

Presiunile și rezistențele intravasculare. Presiunea arterială (PA) sistemică, sistolică și diastolică, se reduce ușor față de valorile pregestaționale începând cu primele 8–12 săptămâni de sarcină. Reducerea PA diastolice este mai importantă în special în trimestrul al doilea de sarcină când rezistența vasculară periferică (RVP) scade.

Reducerea RVP este rezultatul creșterii concentrației de estrogeni, al creșterii concentrației de prostaglandine circulante, precum și al apariției unei căi circulatorii de joasă presiune care este circulația uteroplacentară. PA atât cea sistolică cât și cea diastolică tinde să revină la normal înainte de termen.

Presiunile arteriale pulmonare (sistolică, diastolică și medie) rămân neschimbate în tot cursul sarcinii cu toată creșterea DC, ceea ce sugerează o reducere a rezistenței vasculare pulmonare.

În ultimul trimestru de sarcină crește presiunea venoasă la nivelul extremintăților inferioare, în special în decubit dorsal și în ortostatism, datorită comprimării venei cave inferioare de către uterul gravid.

2. **Modificări vasculare.** La femeia gravidă par să existe unele alterări morfologice și biochimice în structura peretului aortei, constând în principal în fragmentarea fibrelor de reticulină, modificarea fibrelor elastice, hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede și reducerea mucopolizaharidelor acide. Aceste modificări structurale ale peretului aortei sunt atribuite efectelor vasculare ale estrogenilor și în special ale progesteronului.

3. **Modificări respiratorii.** Din punct de vedere funcțional placenta poate fi considerată ca un plămân la nivelul căreia se realizează schimburile de gaze pentru făt.

Femeia gravidă prezintă de cele mai multe ori hiperventilație care începe destul de precoce și se accentuează în ultimele 4 săptămâni de sarcină. Alcaloza respiratorie care rezultă este compensată prin creșterea eliminării renale de $-HCO_3$, încât pH-ul sanguin matern se menține în limite normale.

Capacitatea reziduală funcțională scade pe măsură ce uterul gravid ridică diafragmul, dar *capacitatea inspiratorie* crește încât capacitatea totală pulmonară rămâne neschimbată. Complianța pulmonară și volumul sanguin capilar pulmonar sunt normale la gravida sănătoasă. Cu toate că acești parametri sunt în limite normale, travaliul respirator crește în sarcină datorită în principal hiperventilației, dar și efortului de deplasare al diafragmului.

În timpul sarcinii scade rezistența la flux la nivelul căilor respiratorii prin diminuarea tonusului musculaturii netede traheobronșice indusă de modificările hormonale.

DATE CLINICE ŞI PARACLINICE CARDIOVASCULARE ÎN SARCINA NORMALĂ

Cordul normal compensează cu uşurinţă modificările fiziologice cardiorespiratorii induse de sarcină. Totuşi, aceste modificări pot genera semne şi simptome (tabelul II) care pot mima o cardiopatie. Astfel de simptome ca fatigabilitate, reducerea toleranţei la efort, chiar dispnee şi hiperventilaţie sunt relativ frecvent întâlnite în ultimul trimestru de sarcină la gravida sănătoasă.

TABELUL II

Simptome cardiorespiratorii, semne clinice şi paraclinice în sarcina normală
(după Elkayam, 1992)

Simptome
Scăderea capacităţii de efort
Fatigabilitate
Dispnee
Ortopnee
Sincopă

Semne clinice
Inspecţie
- Hiperventilaţie
- Edeme periferice
- Jugulare proeminente
- Pulsaţii capilare

Palpare
- Şoc apexian puternic, eventual deplasat
- Impuls ventricular drept palpabil
- Impuls al truchiului pulmonar palpabil

Auscultaţie
- Raluri pulmonare bazale
- Accentuarea şi dedublarea zgomotului I
- Dedublarea persistentă a zgomotului II
- Suflu proto- şi mezosistolic pulmonar
- Sufluri continui (suflu mamar)

Modificări electrocardiografice
- Devieri ale axului QRS
- Modificări ale segmentului ST şi ale undei T
- Prezenţa unei unde Q mici şi inversiunea undei P în DIII care dispar în inspir
- Creşterea amplitudinii undei R în V_2
- Aritmii, cea mai frecventă fiind tahicardia sinusală

Modificări radiologice
- Rectitudinea arcului mijlociu stâng
- Orizontalizarea cordului
- Revărsat pleural mic imediat post partum

Modificări ecocardiografice
- Creşterea dimensiunilor ventriculului stâng şi drept
- Funcţia sistolică a ventriculului stâng normală sau uşor crescută
- Moderată creştere a dimensiunilor atriului stâng şi drept
- Mic revărsat pericardic
- Creşterea diametrului orificiului tricuspidian
- Mică insuficienţă funcţională tricuspidiană şi pulmonară.

Edemele, predominând la nivelul membrelor inferioare, sunt prezente în ultimul trimestru de sarcină la aproximativ 50–80% dintre gravidele sănătoase; ele sunt mai frecvente şi mai mari la gravidele care depăşesc vârsta de 30 ani. În producerea edemului de sarcină este implicată creşterea presiunii hidrostatice la nivelul membrelor inferioare realizată prin compresiunea venei cave inferioare de către uterul gravid, precum şi creşterea apei şi a sodiului total din organism cu redistribuirea apei între sectoarele lichidiene.

Zgomote şi sufluri cardiace. În timpul sarcinii normale, începând cu a 10-a – a 12-a săptămână apar variaţii ale zgomotelor cardiace şi diferite sufluri cardiace. Astfel, zgomotul I devine puternic şi uneori dedublat, poate apărea dedublarea fiziologică a zgomotului II, iar, zgomotul III creşte în intensitate către a 20-a săptămână.

În sarcină se întâlnesc diferite sufluri „inocente". Astfel se auscultă frecvent un suflu sistolic precordial parasternal stâng, cu caracter de ejecţie. Este un suflu protomezosistolic şi niciodată telesistolic sau holosistolic, moderat ca intensitate şi fără corespondent palpator. Post partum, în perioada de lactaţie există adesea un suflu sistolic continuu parasternal de ambele părţi, aşa-numitul suflu mamar, explicat prin dinamica crescută a fluxului prin arterele mamare interne.

Şocul apexian, pulsul arterial, pulsul venos. Şocul apexian este deplasat în sus şi spre stânga în a doua jumătate a sarcinii. Pulsul venos jugular este mai accentuat, iar presiunea venoasă este uşor crescută. Pulsul arterial poate fi uneori amplu şi abrupt mimând pulsul Corrigan.

Sindromul hipotensiv de decubit, cunoscut şi sub numele de sindrom uterocav, este un fenomen specific sarcinii care poate să apară în ultimele săptămâni de gestaţie la aproximativ 11% dintre gravide. Sindromul se caracterizează prin apariţia bruscă a unei stări de rău, paloare, transpiraţii profuze, ameţeli sau chiar sincopă în momentul trecerii în decubit. Tulburările sunt determinate de compresiunea bruscă, de diverse grade, a venei cave inferioare de către uterul gravid, cu reducerea brutală a întoarcerii venoase şi deci a DC. Simptomele dispar la ridicarea în poziţie şezândă şi pot fi prevenite prin păstrarea decubitului lateral.

Aspecte electrocardiografice. În cursul sarcinii pot să apară modificări de ax electric şi rar modificări ale segmentului ST sau undei T, tulburări de ritm sau de conducere etc. Se pot astfel observa deviaţii ale axului electric prin orizontalizarea şi rotaţia cordului. Rotaţia orară a inimii realizează un aspect sugestiv, cu S adânc în DI şi Q în DIII.

Un important grup de modificări ECG în sarcină îl constituie subdenivelările nespecifice ale segmentului ST care, alături de microvoltajul QRS, se pot întâlni la 15% dintre gravide.

Aspecte radiologice. Explorarea radiologică este contraindicată în primul trimestru de sarcină datorită riscului teratogen. Mai târziu apar modificări ale umbrei cardiace din cauza ascensiunii diafragmului. Rotaţia şi orizontalizarea inimii fac să dispară golul cardiac, iar aspectul rectiliniu al arcului mijlociu stâng poate simula un fals aspect mitral. Raportul cardiotoracic poate depăşi 50%, iar vascularizaţia pulmonară poate apărea mai pronunţată, sugerând o hipertensiune pulmonară sau un şunt stânga–dreapta, la un examen superficial.

Aspecte ecocardiografice. Ecografia cardiacă confirmă modificările hemodinamice: creşterea DC şi a volumelor ventriculare telediastolice. Astfel, creşterea diametrului telediastolic al VS şi VD este progresivă în timpul sarcinii, dar aceşti parametri revin la normal post partum. Se poate semnala o regurgitare mică sau medie tricuspidiană şi pulmonară care este în raport cu creşterea dimensiunilor VD şi dilatarea inelului valvular. Toate aceste modificări fiziologice trebuie avute în vedere în interpretarea examenului Doppler cardiac la o gravidă.

EVALUAREA CLINICĂ ŞI PARACLINICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN TIMPUL SARCINII

Diagnosticul clinic al bolilor cardiace în timpul sarcinii devine uneori foarte dificil deoarece modificările hemodinamice şi respiratorii care însoţesc sarcina normală pot determina semne şi simptome sugestive de cardiopatii organice (tabelul II).

Astfel, dispneea severă mergând până la limitarea activităţii fizice, dispneea paroxistică nocturnă ca şi ortopneea progresivă necesită evaluarea cardiacă complexă. Hemoptizia ca şi sincopa în timpul sau imediat după efort nu pot fi considerate normale. Durerea toracică apărută la efort sau în condiţii de stres trebuie să fie investigată suplimentar, chiar şi în perioada de graviditate.

Examenul clinic al cordului poate decela semne revelatoare de boală cardiacă, diferenţiindu-le de suflurile „inocente" sau modificările zgomotelor cardiace ce acompaniază sarcina normală. Astfel, dedublarea fixă şi persistentă a zgomotului II sugerează defect septal interatrial; prezenţa zgomotelor III şi IV, neobişnuită în timpul sarcinii, necesită investigaţii suplimentare pentru decelarea unei boli subiacente; suflurile sistolice, cel puţin de gradul III, suflurile diastolice sau cele continui care nu se modifică cu poziţia, obligă la o evaluare cardiacă atentă a gravidei. În timpul sarcinii, există de regulă variaţii în intensitatea unor sufluri provocate de boli organice. Astfel, datorită creşterii debitului-bătaie şi a DC, suflurile de stenoză se accentuează, iar scăderea RVP şi a postsarcinii reduc intensitatea suflurilor de regurgitaţie. Distensia jugulară persistentă, îndeosebi când se asociază cu edeme periferice şi hepatomegalie, atrage atenţia unei posibile boli cardiace. Cianoza persistentă sau de efort ca şi ralurile pulmonare care nu dispar în inspir profund pot fi semne revelatoare de o cardiopatie.

În toate situaţiile de mare suspiciune clinică de boală cardiacă diagnosticul trebuie confirmat prin investigaţii paraclinice neinvazive sau când este cazul, chiar invazive.

Electrocardiograma poate fi efectuată în timpul sarcinii ori de câte ori este nevoie. Pot fi astfel surprinse eventuale aritmii sau tulburări de conducere. Electrocardiograma poate evidenţia modificări sugestive de boală ischemică coronariană, deşi acestea sunt extrem de rar întâlnite la o gravidă.

Examenul radiologic cardio-pulmonar trebuie evitat pe cât posibil datorită riscului teratogen al iradierii, în special în primul trimestru de sarcină. Dacă radiografia toracică este absolut necesară se indică protecţia regiunii pelviene cu un şorţ de plumb, deşi majoritatea informaţiilor privind modificările cardiace, pot fi obţinute, fără risc, prin ecocardiografie.

Examenul ecocardiografic bidimensional şi Doppler, explorare neinvazivă esenţială în cardiologie, poate fi efectuat fără riscuri, nici pentru mamă, nici pentru făt, în orice perioadă a sarcinii. Interpretarea ecocardiografiei trebuie să ţină seama de modificările întâlnite în sarcina normală.

Testul de efort, folosind bicicleta ergometrică sau covorul rulant, poate fi util în diagnosticarea unor forme de cardiopatie ischemică, în evaluarea capacităţii funcţionale şi a rezervei cardiace a mamei. Dacă testul este indispensabil, se va efectua numai la efort submaximal, cu monitorizarea electrocardiografică maternă şi fetală.

Examenele radioizotopice sunt contraindicate în timpul sarcinii şi în special în primul trimestru, datorită riscului mare de iradiere fetală.

Cateterismul arterei pulmonare cu un cateter flotant este investigaţia invazivă care asigură monitorizarea hemodinamică a gravidelor cu risc mare în timpul sarcinii, al travaliului, al expluziei sau în perioada post partum. Monitorizarea hemodinamică este recomandată ori de câte ori investigaţiile neinvazive nu au adus informaţii edificatoare pentru gravidele cu potenţial de deteriorare hemodinamică în timpul travaliului sau al expulziei datorită bolilor valvulare, miocardice sau coronariene; ea poate fi continuată şi în primele 24 de ore post partum la bolnavele cu risc de deteriorare hemodinamică după expulzie.

Cateterismul cardiac este contraindicat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, datorită riscului teratogen. Se apelează la cateterismul cardiac numai dacă nu se pot obţine informaţii utile prin metode neinvazive, iar aceste informaţii sunt indispensabile pentru sănătatea mamei. Dacă, de excepţie, se decide cateterismul, atunci este de preferat abordul brahial şi nu cel femural pentru a minimaliza iradierea abdomenului.

PARTICULARITĂŢI ALE BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN SARCINĂ

Gravida poate prezenta oricare dintre bolile cardiace întâlnite la vârsta adultă. Evoluţia acestora în timpul sarcinii poate fi însă agravată de modificările hemodinamice fiziologice caracteristice acestei perioade cu repercusiuni negative atât asupra mamei cât şi asupra fătului.

În acest capitol sunt prezentate afecţiunile cardiovasculare cele mai frecvent întâlnite la vârsta graviditătii.

1. **Reumatismul articular acut.** Incidenţa unui prim episod de reumatism articular acut (RAA) este mică în timpul sarcinii, în schimb recurenţa sa, manifestă sau oligosimptomatică, pare să fie mult mai frecventă. Manifestarea clinică cea mai frecventă a RAA, în special la primipare, este coreea. Cardita reumatismală, deşi foarte rară astăzi la adulţi, poate determina moarte subită în timpul travaliului sau imediat după expulzie şi poate precipita instalarea insuficienţei cardiace la gravidele cu valvulopatii anterioare.

2. **Valvulopatiile în cursul sarcinii.** *Stenoza mitrală (SM)* reumatismală este cea mai frecventă leziune valvulară întâlnită în cursul sarcinii, reprezentând după Perloff 90% dintre valvulopatii. Condiţiile hemodinamice ale sarcinii (hipervolemie, tahicardie, DC crescut) cresc riscul complicaţiilor comune ale barajului mitral: edemul pulmonar acut (EPA), hemoptiziile severe şi hipertensiunea arterială pulmonară. HTP severă expune femeia gravidă la un risc cres-

cut de moarte subită la efort, stres, travaliu sau expulzie, deoarece în aceste condiţii se poate instala brusc insuficienţa ventriculară dreaptă acută.

Apariţia fibrilaţiei atriale (FA) agravează brusc şi sever starea gravidei precipitând instalarea EPA sau a insuficienţei cardiace şi creşte riscul emboliilor sistemice şi a tromboembolismului pulmonar.

Stenoza mitrală creşte riscul de endocardită bacteriană, în special în timpul travaliului şi al expulziei.

Insuficienţa mitrală pură (IM). În afara prolapsului de valvă mitrală (PVM), cauza cea mai frecventă a IM la vârsta gravidităţii este cea reumatismală. Aceasta se diagnostichează clinic mai dificil în timpul sarcinii deoarece condiţiile hemodinamice specifice pot genera un suflu sistolic apexian inocent care pretează la confuzii cu IM organică, sau pot modifica intensitatea suflului organic preexistent.

Gradul tulburărilor clinice în insuficienţa mitrală organică din sarcină depinde de gradul regurgitării, de importanţa cardiomegaliei. EPA este mult mai rar decât în SM, toleranţa sarcinii este mai bună şi riscul materno-fetal mai redus. FA şi grefa bacteriană, complicaţii ulterioare, întunecă prognosticul şi măresc riscul materno-fetal.

Insuficienţa aortică pură (IA) indiferent de etiologie, nu constituie un factor important de risc decât în formele severe hemodinamic. În general este bine tolerată în timpul sarcinii, probabil datorită reducerii rezistenţei vasculare sistemice. În cazul asocierii cu o leziune mitrală, severitatea tulburărilor este dictată de componenta mitrală.

Stenoza aortică (SA). La vârsta gravidităţii SA are etiologie reumatismală sau congenitală. Cele două forme etiologice realizează acelaşi tablou clinic şi hemodinamic şi expun gravida la aceleaşi riscuri materno-fetale. SA strânsă constituie un factor grav de risc matern, prin marea incidenţă a morţii subite (17%), în special în ultimul trimestru de sarcină, când întoarcerea venoasă se reduce semnificativ prin compresiunea exercitată de uterul gravid asupra venei cave inferioare. Datorită reducerii marcate a DC în SA strânsă, creşte mult şi riscul mortalităţii fetale (32%).

Polivalvulopatiile sunt rareori întâlnite în timpul sarcinii deoarece prezenţa lor o contraindică. Cel mai frecvent se asociază SM cu IM sau IA, prognosticul matern fiind determinat de leziunea care predomină.

3. **Boli cardiace congenitale.** După leziunile valvulare reumatismale cardiopatiile congenitale ocupă locul doi ca incidenţă în timpul sarcinii. Femeia gravidă poate prezenta orice cardiopatie congenitală care permite supravieţuirea până la vârstă adultă sau care, beneficiind de chirurgia cardiacă, ajunge să fie întâlnită la această vârstă. Dintre bolile cardiace congenitale care pot fi întâlnite în timpul sarcinii mai frecvente sunt:

a) *Defectul septal atrial (DSA)* este nu numai cea mai frecventă cardiopatie congenitală prezentă la femeia gravidă, dar poate fi şi relevată de sarcină. Cel mai frecvent întâlnit este DSA tip ostium secundar care este o leziune în general bine tolerată în comunicările mici sau medii. Instalarea HTP şi apariţia insuficienţei cardiace drepte agravează prognosticul materno-fetal.

Complicaţiile cele mai frecvente ale DSA favorizate de sarcină sunt aritmiile, hipertensiunea pulmonară şi emboliile paradoxale. Riscul de endocardită bacteriană este mic, încât prezenţa DSA nu obligă la profilaxia endocarditei bacterine.

b) *Defectul septal ventricular (DSV)* este mai rar întâlnit în sarcină decât DSA datorită corecției precoce. În forma sa joasă (boala Roger) este mai bine tolerat; în formele înalte, DSV membranos poate avea consecințe hemodinamice și clinice grave. Asociat cu DSA jos situat, realizează canalul comun A–V, cu cardiomegalie, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă greu reductibilă. În formele cu șunt mare, instalarea HTP duce la inversarea șuntului și apariția sindromului Eisenmerger. În afara HTP, complicațiile DSV care cresc riscul materno-fetal sunt insuficiența cardiacă congestivă, endocardita bacteriană și aritmiile. În timpul travaliului și al expulziei există risc de hipotensiune arterială sistemică severă care poate precipita, în condițiile prezenței HTP, inversarea șuntului.

c) *Persistența canalului arterial* este relativ rar întâlnită la femeia gravidă, deoarece leziunea este ușor de diagnosticat în copilărie și beneficiază de tratament chirurgical corect. Leziunea devine simpatomatică numai dacă șuntul arterial este de mărime cel puțin medie. Dacă comunicarea arterială este mare, atunci se creează condiții pentru apariția HTP cu inversarea șuntului. Instalarea consecutivă a insuficienței ventriculare drepte crește mortalitatea maternă.

Cel mai mare pericol pentru gravidele cu persistență de canal arterial, indiferent de gradul comunicării, este însă riscul grefei bacteriene, a cărei incidență este foarte mare (30–40%).

d) *Sindromul Eisenmerger (SE)* este o malformație cianogenă complexă care presupune dezvoltarea unei HTP severe cu valori egale sau mai mari decât ale TA sistemice la o bolnavă care anterior prezenta șunt stânga-dreapta (DSA, DSV sau persistență de canal arterial) necorectat. HTP severă produce inversarea șuntului. Nivelul rezistenței vasculare pulmonare reprezintă factorul decisiv în aprecierea riscului materno-fetal, mortalitatea maternă putând ajunge până la 50–70% în HTP severe, atât în perioada gestațională cât și în cea puerperală. În sindromul Eisenmerger, datorită HTP fixe, fără rezervă circulatorie pulmonară, orice fluctuație a rezistenței vasculare sistemice, a DC sau volumului sanguin total este foarte prost tolerată. Decesul matern se produce de obicei prin tromboze pulmonare arteriale extensive, hemoptizii masive sau colaps circulator sever.

e) *Coarctația de aortă* este rar întâlnită în timpul sarcinii datorită diagnosticului precoce și corecției chirurgicale anterior vârstei de graviditate. Malformația se poate asocia relativ frecvent cu bicuspidia aortică. Formele moderate, necomplicate, uneori relevate de sarcină, sunt bine tolerate de către femeia gravidă. Dacă riscul matern este relativ mic în formele oligosimptomatice, în schimb riscul fetal rămâne mare. Astfel, hipotrofia fetală este frecventă datorită reducerii fluxului sanguin utero-placentar, iar incidența coarctației de aortă la făt crește până la 10%.

De cele mai multe ori însă boala evoluează cu complicații în timpul sarcinii: HTA severă, insuficiență ventriculară stângă, endocardită bacteriană, sau hemoragie meningeală prin ruptura anevrismelor cerebrale asociate.

În timpul travaliului și al expluziei pot să apară alte două complicații severe: disecția și ruptura de aortă, complicații favorizate și de modificările structurale ale peretelui aortic induse de sarcină. Riscul mare matern (mortalitatea până la 8%) și fetal, contraindică sarcina la femeia cu coarctație de aortă necorectată și impune prudență în caz de corecție chirurgicală.

f) *Boala Ebstein* poate fi întâlnită la vârsta gravidității. Prognosticul său depinde de severitatea recurgitării tricuspidiene, de prezența insuficienței cardiace drepte. De aceea această malformație contraindică sarcina.

4. **Prolapsul de valvă mitrală (PVM)** face parte din grupul bolilor displazice ale aparatului cardiovascular care interesează în acest caz valva mitrală, cordajele tendinoase și inelul mitral producând o disproporție valvuloventriculară și prolaps valvular. Incidența PVM (cu sau fără recurgitare mitrală) la vârsta gravidității este relativ mare (17%).

Semnele clinice esențiale ale PVM, clicul și suflul mezo-telesistolic, sunt modificate până la dispariția în sarcină, datorită creșterii DC și scăderii rezistenței vasculare sistemice. Ca urmare, diagnosticul de PVM devine dificil în absența ecocardiografiei.

Sarcina favorizează complicațiile PVM, de altfel rare. Ruptura cordajelor cu agravarea brutală a insuficienței mitrale și tulburări de ritm atrial paroxistice sunt mai frecvente în ultimele săptămâni de sarcină și în cursul travaliului. Endocardita bacteriană în PVM cu regurgitare mitrală este mai frecventă post partum.

Deși astfel de riscuri există, totuși studii recente demonstrează o bună toleranță a sarcinii, travaliului și a expulziei la bolnavele cu PVM necomplicat.

5. **Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (CMHO)**, deși este asociată cu risc crescut de aritmii și moarte subită, în cursul sarcinii este relativ bine tolerată deoarece creșterea VST și a volumului telediastolic al VS reduc parțial gradul obstrucției intraventriculare. Dacă rezistența vasculară periferică se reduce mult sau apare o regurgitare mitrală, atunci efectele hemodinamice ale sarcinii agravează boala, precipitând instalarea insuficienței cardiace. În ultimul trimestru de sarcină, obstrucția la ejecția ventriculară este accentuată de reducerea întoarcerii venoase secundară compresiunii venei cave inferioare de către uterul gravid, situație întâlnită și în hipovolemia postexpluzie. Astfel, riscul matern crește în ultimele săptămâni de sarcină și postexpluzie.

6. **Hipertensiunea pulmonară** primitivă sau secundară (indiferent de etiologia sa) constituie o contraindicație majoră de sarcină, deoarece crește mult mortalitatea materno-fetală. Se apreciază că mortalitatea maternă este de aprox. 50% în HTP primitivă și crește până la 70% dacă HTP este în cadrul complexului Eisenmerger. Tabloul clinic este dominat de dispnee cu polipnee, precordialgii și hemoptizii de efort. Ulterior pot să apară aritmii supraventriculare variate și chiar ventriculare, sincope, tromboze pulmonare masive și insuficiență cardiacă dreaptă. Moartea mamei se poate produce subit, prin șoc cardiogen sau prin hemoptizie masivă în ultimele două trimestre de sarcină și mai frecvent în perioada postexpulzie. Din cauza riscului mare materno-fetal, HTP semnificativă impune întreruperea cursului normal al sarcinii, indiferent de vârsta acesteia.

Tratamentul hipertensiunii pulmonare este puțin eficace și o discretă ameliorare se poate obține cu terapie anticoagulantă cronică și menținerea unei întoarceri venoase adecvate.

7. **Aritmiile.** În cursul sarcinii, se pot întâlni toate tipurile de aritmii care pot evolua pe cord normal sau patologic și a căror semnificație este determinată de substratul aritmiei și tipul ei.

Cea mai frecventă aritmie este tahicardia paroxistică supraventriculară prin mecanism de reintrare, care are incidență maximă post partum; ea răspunde de obicei prompt la tratamentul antiaritmic convențional, rareori fiind necesară electroconversia care aparent nu are efecte negative asupra fătului.

Tahicardia sinusală şi aritmia extrasistolică supraventriculară sau ventriculară, chiar cu tendinţa la sistematizare, sunt relativ frecvente în tot cursul sarcinii şi nu necesită decât tratament sedativ, în absenţa unei boli cardiace. Extrasistolele ventriculare polifocale sau lambourile de tahicardie ventriculară apărute în ultima lună de sarcină sau în perioada puerperală ridică suspiciunea de cardiomiopatie peripartală. Flutterul atrial şi fibrilaţia atrială, ca şi tulburările de ritm ventriculare apar cel mai frecvent în cardiopatii congenitale sau valvulopatii reumatismale. Ele necesită tratament antiaritmic susţinut şi la nevoie conversie electrică.

Bradiaritmiile cu frecvenţă până la 50/min sunt bine tolerate în sarcină şi nu necesită tratament specific. Blocul atrioventricular de gradul II sau III cu atacuri sincopale, determinat de cele mai multe ori de miocardite, cardiopatii congenitale, IMA sau endocardită bacteriană, necesită implantare de pacemaker; acesta este bine tolerat şi permite o evoluţie favorabilă a sarcinii, cu prognostic bun materno-fetal.

8. **Alte boli vasculare** a) *Disecţia de aortă* este favorizată de sarcină la gravidele cu coarctaţie de aortă sau sindrom Marfan. Incidenţa disecţiei de aortă este mai mare în timpul ultimului trimestru şi al perioadei peripartum la gravidele peste vârsta de 30 de ani şi multipare. Ca procedeu de diagnostic al disecţiei se preferă ecocardiografia transesofagiană, metodă cu mare specificitate diagnostică şi lipsită de riscuri pentru gravidă. Disecţia de aortă creşte mult mortalitatea maternă, de aceea impune întreruperea cursului normal al sarcinii sub controlul TA cu nitroprusiat de sodiu şi propranolol.

b) *Bolile venoase periferice* manifestate în special ca tromboflebită superficială sau profundă sunt relativ frecvente în timpul sarcinii şi în primele patru săptămâni post partum. Creşterea incidenţei bolilor venoase este favorizată de hiperpresiunea venoasă în membrele inferioare caracteristică sarcinii, de creşterea distensibilităţii venoase indusă de progesteron, de modificările sistemului coagulării şi fibrinolitic matern precum şi de supragreutate sau contraceptivele folosite anterior sarcinii. Riscul major al trombozelor venoase este cel tromboembolic care se prelungeşte câteva luni post partum. În tromboflebitele profunde se impune tratamentul anticoagulant chiar în timpul sarcinii pe o perioadă minimă de 6 săptămâni. Indiferent de vârsta sarcinii se începe cu heparină în administrare intravenoasă, tratament care se continuă minimum 5–7 zile sub controlul strict al timpului Howell. Alegerea ulterioară a tipului de tratament anticoagulant depinde de vârsta sarcinii (vezi fig. 2).

PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ INDUSĂ DE SARCINĂ

Modificările hormonale şi hemodinamice caracteristice graviditătii predispun femeia nu numai la agravarea unor leziuni cardiace preexistente dar şi la apariţia unor noi afecţiuni cardiovasculare. Dintre acestea, hipertensiunea arterială (HTA) gestaţională şi cardiomiopatia peripartală sunt cele mai frecvente.

Hipertensiunea arterială (HTA). Incidenţa HTA în timpul sarcinii este de aproximativ 57% din totalul femeilor gravide. Aproximativ 25% dintre gravidele hipertensive au HTA preexistentă sarcinii (esenţială sau secundară); aceasta, se prezintă de obicei ca o formă uşoară care evoluează fără complicaţii, rareori favorizând apariţia preeclampsiei. Restul dezvoltă însă HTA din cauza sarcinii prin mecanisme specifice şi cu evoluţie mai severă.

Conform criteriilor OMS o gravidă este considerată ca fiind hipertensivă dacă TA este mai mare decât 135–140/75 mm Hg în trimestrul al doilea de sarcină sau dacă TA este mai mare decât 140/85 mm Hg în trimestrul al treilea. Limitele normale şi patologice ale TA sunt diferite faţă de perioada pregestaţională datorită reducerii marcate a rezistenţei vasculare periferice în timpul sarcinii.

HTA apărută în timpul sarcinii se poate prezenta sub mai multe aspecte:

a) *HTA tranzitorie,* apare către sfârşitul sarcinii sau în perioada puerperală. Este o formă uşoară de HTA, secundară hipervolemiei, care dispare în general în primele săptămâni post partum. Această formă de HTA poate însă predispune femeia la dezvoltarea unei HTA stabile în sarcinile următoare.

b) *Preeclampsia şi eclampsia* sunt sindroame specifice sarcinii ce evoluează la o gravidă anterior normotensivă (vezi „Forme speciale de HTA" şi „Urgenţe hipertensive"), rareori complicând o HTA preexistentă. Preeclampsia şi eclampsia reprezintă mari urgenţe obstetricale şi cu potenţial evolutiv grav atât pentru mamă cât şi pentru făt, mortalitatea maternă în eclampsie fiind în jur de 2%. Cauza cea mai frecventă a mortalităţii mamei este edemul pulmonar acut refractar la tratament. Tratamentul preeclampsiei şi eclampsiei (vezi „Tratamentul urgenţelor hipertensive") trebuie prompt instituit.

Cardiomiopatia peripartală este o formă de cardiomiopatie dilatativă care apare în ultima lună de sarcină sau în primele luni după naştere (vezi capitolul „Cardiomiopatii").

Incidenţa acestui tip de cardiomiopatie este mică, fiind mai crescută la gravidele multipare, peste vârsta de 30 ani şi la sarcinile gemelare. Apariţia mai precoce a cardiomiopatiei (în ultimul trimestru de sarcină) ridică suspiciunea unei cardiomiopatii preexistente relevate de sarcină.

Evoluţia cardiomiopatiei peripartale este de regulă bună, cu regresia cardiomegaliei şi a eventualelor semne de insufucienţă cardiacă. Persistenţa cardiomegaliei peste 6 luni de la debutul bolii comportă un risc crescut de aritmii şi de embolii sistemice şi contraindică o sarcină ulterioară. Chiar în condiţiile regresiei cardiomegaliei, există risc de recurenţă a sindromului la următoarele sarcini, astfel încât prezenţa în antecedente a cardiomiopatiei peripartale, indiferent de evoluţia sa, contraindică sarcina.

TRATAMENTUL MEDICAL ŞI CHIRURGICAL A GRAVIDEI CU BOALĂ CARDIOVASCULARĂ

Prezenţa unei boli cardiace la o gravidă necesită colaborarea permanentă între cardiolog, obstetrician şi chirurgul cardiovascular, colaborare care are ca obiectiv fundamental reducerea morbidităţii şi mortalităţii materno-fetale.

A. **Tratamentul medical.** Tratamentul medical al gravidei cu boală cardiacă are ca *prim obiectiv evaluarea funcţională a afecţiunilor cardiace care pun în pericol viaţa mamei şi deci contraindică sarcina.* Din această categorie de cardiopatii fac parte: bolile cardiace congenitale cianogene, HTP – indiferent de cauză, sindromul Marfan, coarctaţia de aortă severă, cardiomegalia persistentă după cardiomiopatie peripartală, HTA cronică moderată şi severă, valvulopatiile hemodinamic semnificative şi/sau complicate. Tratamentul femeilor cu aceste afecţiuni aflate la vârsta procreerii trebuie să înceapă de fapt

ante partum cu sfatul genetic, medicul fiind obligat să avizeze ambii soți asupra riscului materno-fetal în cazul unei sarcini.

Un al doilea principiu ce trebuie respectat este *identificarea și tratarea sau îndepărtarea factorilor care pot agrava boala cardiacă în timpul sarcinii.* Astfel, *anxietatea* prezentă în special la primipare, poate precipita instalarea edemului pulmonar acut la gravidele cu stenoză mitrală. Anxietatea se combate prin psihoterapie și, la nevoie, sedative.

Retenția hidrosalină frecventă în ultimul trimestru de sarcină impune restricția sodată, combaterea supragreutății și, la nevoie, administrare cu mare prudență a diureticelor.

Eforturile susținute sau brutale pot decompensa gravida cardiopată. De aceea se impune repaus la pat minimum 10–12 ore pe zi pentru gravide asimptomatice, iar pentru cele simptomatice, spitalizare prelungită.

Anemia semnificativă (Hb sub 11 g%) trebuie tratată corespunzător. *Infecțiile*, respiratorii sau genitourinare, necesită tratament cronic cu antibiotice din categoria celor permise în sarcină. *Hipertiroidia* certă impune tratament de specialitate.

Aritmiile necesită mai întâi o evaluare completă pentru identificarea unor cauze necardiace (fig. 1). Se recurge la tratament antiaritmic numai dacă ele

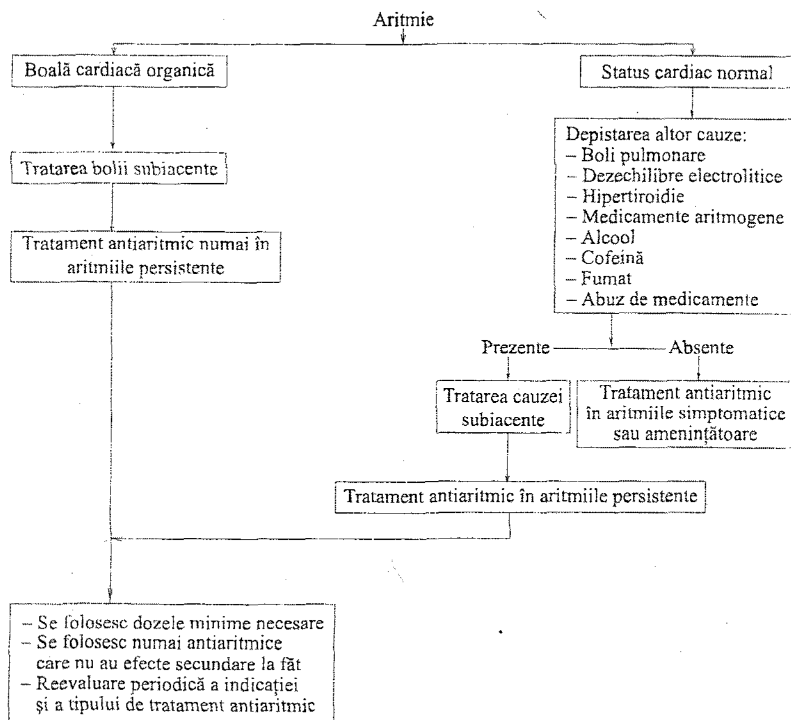


Fig. 1 – Schema evaluării și tratamentului aritmiilor în timpul sarcinii (după Rotmenschi H. H., 1987).

sunt persistente şi simptomatice sau amenințătoare pentru mamă sau făt. Dintre antiaritmice se preferă – cu prudență – chinidina, betablocantele, procainamida sau amiodarona care nu au efecte secundare majore la făt.

Tromboembolismul pulmonar impune tratament anticoagulant timp de minimum 3 luni. Se începe cu heparină în administrare intravenoasă timp de minimum 7 zile. Tipul de tratament anticoagulant cu care se continuă variază în funcție de vîrsta sarcinii (vezi fig. 2). Prevenția tromboembolismului pulmonar necesită măsuri terapeutice diferențiate în funcție de factorul predispozant la care se adaugă evitarea decubitusului dorsal, în special în ultimul trimestru de sarcină, decubitul facilitând compresia venei cave inferioare de către uterul gravid.

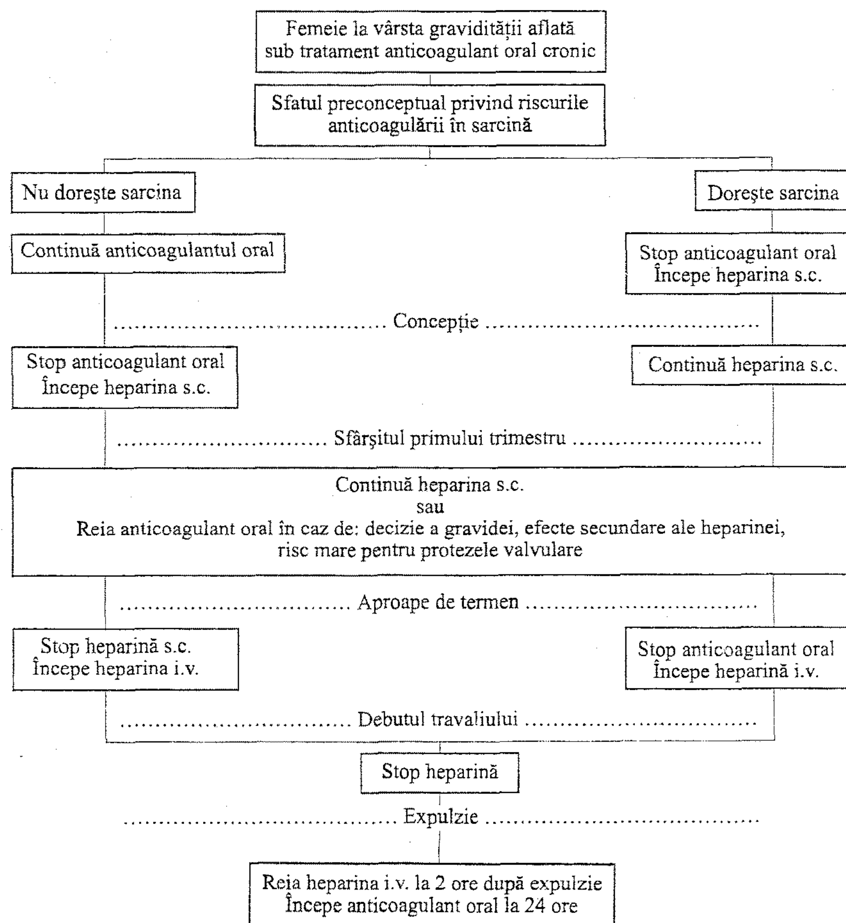


Fig. 2 – Strategia recomandată pentru tratamentul anticoagulant în perioada peripartală (după McGehee W., 1990).

În HTA cronică se recurge la tratament medicamentos numai dacă TA diastolică este mai mare de 100 mg Hg sau la valori mai mici ale TA diastolice, dacă gravida asociază boli renale sau afectări de organe țină. Dintre medicamentele antihipertensive care se pot folosi în sarcină (tabelul III), inhibitorii adrenergici centrali sunt de elecție. Diureticele trebuie evitate sau folosite cu prudență, în special în formele cu hipersensibilitate la sare. În formele de HTA ușoară, măsurile nefarmacologice (repaus, restricție sodată etc.) pot să fie suficiente pentru controlul TA.

TABELUL III

Medicamente antihipertensive folosite în tratamentul HTA cronice în sarcină

Clasa de medicamente	*Medicament*	*Doza/24 ore*
Inhibitori adrenergici centrali	Metildopa	500–750 mg
Betablocante	Atenolol Metoprolol	50–100 mg 100–200 mg
Alfabetablocante	Labetalol	200–400 mg
Vasodilatatoare arteriolare	Hidralazină	50–75 mg
Diuretice (numai în HTA cu hipersensibilitate la sare)	Hidroclortiazidă	25 mg de 2–3 ori/săpt.

TABELUL IV

Efectele adverse ale medicamentelor cardiovasculare în timpul sarcinii
(după Elkayam, 1992)

Medicament	*Efecte adverse fetale potențiale*	*Securitatea administrării în sarcină*
Digoxin	Hipotrofie fetală	Da
Chinidină	Doza toxică poate induce travaliul prematur și poate leza nervul vestibular la făt	Da
Procainamida	Nu s-au semnalat	×
Dizopiramida	Poate iniția contracții uterine	×
Lidocaina	În concentrații mari și în caz de acidoză fetală poate determina depresie nervoasă centrală	Da
Mexiletin	Nu s-au semnalat	×
Amiodarona	Hipotiroidism fetal	×

TABELUL IV (continuare)

Blocanți de Ca	Nu s-au semnalat	×
Betablocante, în special cele neselective	Hipotrofie fetală, apnee la naștere, bradicardie, hipoglicemie, hiperbilirubinemie. Pot iniția contracții uterine	Da
Nitroprusiatul de sodiu	În doze mari poate determina intoxicații cu tiocianați; la animal pot determina mortalitate fetală	Trebuie evitat
Nitrați organici	Bradicardie fetală	×
Inhibitori ai enzimei de conversie (captopril, enalapril)	Defecte de osificare ale craniului, naștere prematură, hipotrofie fetală, oligohidroamnios, anemie neonatală, insuf. renală	Nu
Diuretice	Reducerea fluxului sanguin uteroplacentar, trombocitopenie, icter, hiponatremie, bradicardie	Trebuie evitat

× Până în 1992 nu sunt suficiente informații privind securitatea administrării acelui medicament în sarcină.

O problemă specială în HTA cronică o constituie prevenția preeclampsiei. Suplimentarea de calciu în alimentație și restricția sodată nu par să aibă eficacitate deosebită. În schimb folosirea dozelor minime de aspirină (aprox. 60 mg/24 ore) după a 12 săptămână de gestație pare să protejeze gravida atât împotriva vasoconstricției exagerate cât și a hipercoagulabilității, prin inhibarea producției de tromboxan.

Apariția *insuficienței cardiace,* indiferent de gradul ei, necesită tratament corespunzător farmacologic (tonicardiac și cu prudență diuretice) și nefarmacologic (repaus la pat, restricție sodată).

La gravida cu valvulopatii reumatismale instalarea *EPA* se poate face foarte rapid, de aceea depistarea stazei pulmonare incipiente este esențială. În condițiile stazei pulmonare tratamentul diuretic și restricția sodată sunt cel mai adesea suficiente. Odată instalat, EPA – complicație severă soldată cu mortalitate maternă foarte mare, necesită tratament intensiv cu diuretice, tonicardiace, (când este cazul), oxigenoterapie și sedative. Morfina trebuie administrată cu mare prudență datorită efectelor secundare asupra fătului. Indicația de *profilaxie a endocarditei bacteriene* la gravidele cardiopate este discutabilă, fiind incidența scăzută a bacteriemiei (0,5%) în timpul lăuzei. Comitetul pentru Endocardită bacteriană al Asociației Americane de Cardiologie o recomandă numai la gravidele cu proteze valvulare. În practică se consideră că profilaxia endocarditei bacteriene este necesară și la gravidele cu boli cardiace congenitale, valvulopatii reumatismale, cariomiopatie hipertrofică obstructivă, PVM cu insuficiență mitrală. Poarta de intrare fiind vaginală este recomandată următoarea schemă

de tratament: ampicilină 2 g i.m. sau i.v. şi gentamicină 1,5 mg/kg corp (maximum 80 mg) i.m. sau i.v. cu 1/2 –1 oră înainte de naştere şi eventual o a doua doză după 8 ore. La gravidele alergice la penicilină, ampicilina se va înlocui cu Vancomicină 1 g administrată într-o perfuzie i.v. timp de 1 oră care se va asocia cu gentamicină 1,5 mg/kg corp i.m. sau i.v. cu 1/2–1 oră înaintea naşterii şi eventual o a doua doză după 8–12 ore.

O problemă specială la gravida cardiopată o constituie alegerea *modalităţii de expulzie*. Se apreciază că expulzia vaginală este de preferat operaţiei cezariene pentru că reduce riscul instalării insuficienţei cardiace, al endocarditei bacteriene şi al tromboembolismului. Pentru a reduce cât mai mult travaliul şi expulzia sunt necesare o bună sedare a gravidei, analgezie eficientă şi o tehnică obstetricală foarte bună.

Expulzia prin cezariană se preferă în caz de edem pulmonar acut repetitiv, HTP severă, anticoagulare cronică la gravide cu proteze valvulare, insuficienţă cardiacă refractară la tratament. În acest caz se preferă anestezia epidurală care atenuează fluctuaţiile hemodinamice şi reduce riscul materno-fetal al intervenţiei chirurgicale.

B. **Tratamentul chirurgical.** Tratamentul chirurgical cardiac în timpul sarcinii trebuie evitat, pe cât posibil, datorită mortalităţii fetale mari (peste 30%), în special în intervenţiile pe cord deschis. Totuşi, cu tot riscul fetal tratamentul chirurgical se impune în cel puţin două circumstanţe: a) stenoza mitrală complicată cu edeme pulmonare repetitive refractare la tratament sau cu hemoptizii masive şi repetate; b) cardiopatiile congenitale cianogene când corecţia chirurgicală trebuie să fie precedată de întreruperea sarcinii.

SARCINA DUPĂ CHIRURGIA CARDIACĂ

Progresele realizate în chirurgia cardiacă concretizate în rezolvarea radicală a unor cardiopatii congenitale (DSA, PCA, DSV sau tetralogia Fallot) în copilărie sau adolescenţă, ca şi protezările valvulare în perioada pregestaţională, au crescut considerabil populaţia de femei apte de a purta o sarcină în siguranţă, dar în acelaşi timp a creat o nouă patologie, cea a gravidelor operate pe cord.

Evoluţia acestor gravide este determinată de prezenţa, tipul şi gradul sechelelor postoperatorii cardiace şi vasculare, ele necesitând o supraveghere medicală continuă. De altfel persistenţa HTP, a insuficienţei cardiace sau a cianozei contraindică sarcina.

Deşi chirurgia cardiacă pregestaţională aduce un mare beneficiu hemodinamic, totuşi apar probleme speciale de tratament, îndeosebi pentru gravidele protezate valvular. La acestea există un risc matern crescut, datorită incidenţei relativ mari a grefei septice pe protezele valvulare în timpul travaliului şi al expulziei, precum şi datorită creşterii frecvenţei accidentelor tromboembolice favorizate de starea relativă de hipercoagulabilitate din sarcină. În plus există şi un risc materno-fetal al anticoagulării pe termen lung, indiferent de tipul preparatului folosit (cumarinice sau heparină). În afara accidentelor hemoragice materne şi fetale, frecvente în anticoagularea cronică, riscul fetal major este determinat de efectul teratogen demonstrat al derivatului cumarinic, warfarina.

MEDICAMENTELE CARDIOVASCULARE ŞI SARCINA

Deşi, ca principiu general, toate medicamentele trebuie evitate pe cât este posibil în tot timpul sarcinii, şi în special în primele 8 săptămâni (perioada embriogenetică), totuşi există situaţii clinice care impun tratamentul medicamentos al femeii gravide. În momentul deciziei terapeutice, trebuie evaluat atent raportul risc materno-fetal/beneficiu. În alegerea tipului de medicamente trebuie avute în vedere vârsta sarcinii, precum şi modificările care pot să apară în farmacocinetica, metabolismul şi excreţia drogurilor în timpul graviditâţii şi care pot să le crească toxicitatea la mamă sau la făt.

Medicamentele cardiovasculare pot fi folosite cu prudenţă în tot cursul sarcinii, deşi majoritatea lor trec bariera placentară şi/sau sunt secretate în laptele matern. Există totuşi câteva particularităţi pentru fiecare clasă de medicamente cardiovasculare (tabelul III).

Diureticele trebuie folosite numai în cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă şi cu prudenţă în eclampsie, deoarece scad volumul plasmatic şi fluxul uteroplacentar, ceea ce creşte riscul de hipotrofie fetală.

Tonicardiacele, atât digoxina cât şi digitoxina, traversează bariera placentară realizând concentraţii relativ mari în sângele fetal, dar fără efecte secundare. Pot provoca însă naştere prematură şi reduc travaliul, probabil prin stimularea contracţiei miometrului.

Dopamina, dobutamina reduc fluxul placentar. *Agoniştii adrenergici* (alfa şi beta) cresc fluxul uteroplacentar şi contracţia uterină la gravidele hipotensive. La gravidele normotensive, izoproterenolul inhibă contracţia uterină spontană sau indusă de ocitocice.

Betablocantele, în special cele neselective, folosite pe perioade lungi şi în doze mari, reduc fluxul uteroplacentar cu hipotrofie fetală secundară. Trecând bariera placentară şi fiind secretat în laptele matern, propranololul poate induce bradicardie şi altera statusul respirator la făt sau la nou-născut. Betablocantele selective de tipul metoprololului sunt lipsite de efecte secundare dovedite până acum asupra fătului. *Labetalolul,* alfa-beta blocant, poate fi folosit fără rezerve în tratamentul crizei hipertensive sau în preeclampsie/eclampsie, dar pe termen lung poate avea efect hepatotoxic la mamă.

Medicamentele antiaritmice ca chinidina, procainamida, lidocaina, fenitoina, nu par a avea efecte secundare asupra fătului, dar este bine să fie evitate în primul trimestru de sarcină. Disopiramida pare a iniţia contracţii uterine în ultimele două săptămâni de gestaţie.

Blocanţii de calciu, deşi trec bariera placentară şi sunt secretaţi în laptele matern, nu par să aibă efecte secundare asupra fătului şi nou-născutului.

Vasodilatatoarele directe se pot folosi în măsura în care nu reduc mult tensiunea arterială, scăzând astfel perfuzia uterină. Se impune prudenţă deosebită la administrarea nitroprusiatului, existând riscul de acumulare de tiocianaţi şi cianid la făt.

Inhibitorii enzimei de conversie (captopril şi enalapril) sunt contraindicaţi în timpul sarcinii deoarece s-au semnalat cazuri de hipotrofie fetală, oligohidroaminos, defecte de osificare ale oaselor craniului, anurie neonatală sau insuficienţă renală la nou-născuţi din mamele tratate cu aceste medicamente.

Anticoagulantele au risc de hemoragii materne şi fetale în caz de supradozare. Preparatele de tip cumarinic – warfarina – au risc teratogen semnificativ. Incidenţa unui sindrom plurimalformaţional („embriopatia warfarinică") caracterizat prin anomalii faciale, digitale, atrofie optică, microoftalmie, întârziere psihică, micro- sau macrocefalie, malformaţii de urechi etc., este de 15–20%, dacă drogul este folosit în primele două luni de sarcină.

Terapia cronică cu heparină administrată subcutanat poate determina abcese sterile sau hematoame în peretele abdominal, trombocitopenie şi osteoporoză la mamă. Cu toate riscurile sale, tratamentul anticoagulant este necesar în următoarele afecţiuni cardiovasculare asociate cu sarcina: tromboflebita profundă, tromboembolia pulmonară, proteze valvulare, HTP, sindrom Eisenmerger. Strategia propusă în fig. 2 pare să reducă riscul materno-fetal al tratamentului anticoagulant cronic.

Antibioticele aparent nu sunt teratogene. Tetraciclina colorează în galben dinţii la copii, iar streptomicina are efect ototoxic la făt dacă este folosită pe termen lung.

Antiagragantele plachetare de tipul aspirinei, folosite pe perioade lungi şi în doze mari, cresc incidenţa avortului spontan şi a hipotrofiei fetale. În schimb aspirina administrată în doze mici (60–75 mg/24 ore) la gravidele hipertensive pare a fi eficientă în prevenţia preeclampsiei.

EFECTELE CARDIOPATIEI MATERNE ASUPRA FĂTULUI

Viabilitatea şi dezvoltarea normală a fătului pot fi influenţate atât de stadiul evolutiv al bolii cardiace a mamei, cât şi de tratamentul medical sau chirurgical efectuat. Astfel, fătul este expus unui risc imediat care priveşte viabilitatea şi dezvoltarea sa intrauterină, dependente de cantitatea şi calitatea fluxului sanguin uteroplacentar şi de funcţia placentară, dar şi unui risc de malformaţii congenitale prin transmitere genetică sau transfer placentar de substanţe teratogene (ex. cumarinice).

Dintre bolile cardiovasculare, cu risc important pentru făt sunt:

– *HTA permanentă,* în special de tip diastolic, care în afara riscului de preeclampsie se asociază frecvent cu hipotrofie fetală, prematuritate sau chiar moarte intrauterină, datorită hipoxiei placentare cronice.

– *Bolile cardiace congenitale* care, indiferent de expresia loc clinică la mamă, cresc riscul transmiterii tarei genetice, apreciat de diferite statistici la 13,8%, chiar dacă se face corecţie chirurgicală ante partum. Cianoza maternă asociată cu hipoxemia sistemică arterială inclusiv în circulaţia placentară, creşte riscul fetal vital, dar şi al transmiterii genetice a anomaliei cardiace. Fătul se adaptează prin creşterea 2,3-difosfogliceratului şi scăderea afinităţii hemoglobinei pentru O_2, facilitând astfel eliberarea de O_2 la ţesuturi. Cu tot acest mecanism compensator, procentul de avort spontan, prematuritate sau hipotrofie fetală este foarte mare la gravidele cu cianoză importantă.

– *HTP primitivă* care, în afara creşterii riscului matern, creşte şi incidenţa avortului spontan şi a mortalităţii nou-născutului.

Mortalitatea fetală depinde şi de *clasa funcţională a insuficienţei cardiace materne*. Astfel, riscul fetal este mic la gravidele asimptomatice (clasa I NYHA) pentru ca mortalitatea fetală să crească până la 30%, la gravidele cu insuficienţă cardiacă severă (clasa a IV-a – NYHA).

Riscul fetal creşte şi mai mult la gravidele cardiopate dacă se supraadaugă consumul de alcool şi fumatul care împiedică dezvoltarea normală a vililor placentari cu vascularizaţie placentară deficitară şi posibilitate de hipotrofie fetală, prematuritate şi avort spontan.

EFECTELE PE TERMEN LUNG ALE SARCINII ASUPRA BOLILOR CARDIACE

Prin modificările cardiovasculare şi respiratorii induse, sarcina poate agrava evoluţia leziunilor cardiace nu numai în timpul perioadei gestaţionale ci şi tardiv, post partum.

Astfel, *sarcina agravează tulburările hemodinamice din valvulopatii*, în special în stenoza mitrală. Post partum este posibil să crească gradientul de presiune transmitral şi presiunea venocapilară pulmonară. Uneori se constată progresiunea rapidă a HTP arteriale, agravând prognosticul acestor bolnave.

Hipertensiunea arterială pulmonară primitivă sau secundară este întotdeauna agravată de sarcină prin disproporţia creată între creşterea DC şi reducerea rezistenţei vasculare periferice, precum şi prin creşterea incidenţei tromboembolismului pulmonar în perioada peripartală. La rându-i, HTP predispune femeia la tromboembolii pulmonare şi insuficienţă cardiacă dreaptă a cărei progresiune este mult mai rapidă după sarcină. Decesul subit prin aritmii ventriculare maligne sau hemoptizii masive are o incidenţă relativ crescută după sarcină la o femeie cu HTP.

Cardiomiopatia peripartală poate evolua ulterior ca oricare cardiomiopatie dilatativă cu insuficienţă cardiacă progresivă expunând femeia la un risc mare de tromboză intracavitară şi embolii sistemice sau aritmii severe.

Modificările structurale ale aortei semnalate în timpul sarcinii *pot favoriza dezvoltarea anevrismului disecant pe o aortă displazică* ca în sindromul Marfan sau în coarctaţia de aortă. Disecţia de aortă sau chiar ruptura de perete pot să apară şi tardiv după sarcină.

Bolile congenitale în special cele cianogene sunt agravate de sarcină încât se constată frecvent o deteriorare rapidă a statusului hemodinamic al acestor bolnave.

Preeclampsia şi eclampsia la gravida anterior normotensivă predispun la dezvoltarea ulterioară a HTA cronice.

Există astfel *o interdependenţă strânsă între sarcină şi bolile cardiovasculare materne cu influenţe de cele mai multe ori negative atât asupra mamei cât şi a fătului.* Influenţa sarcinii asupra unei cardiopatii preexistente se resimte uneori tardiv post partum, ceea ce întăreşte ideea că sfatul genetic este deosebit de important în viaţa unui cuplu în care femeia are o afecţiune cardiovasculară cu potenţial de agravare în timpul gestaţiei. Dacă totuşi femeia doreşte sarcina, atunci se impune o supraveghere atentă a ei atât de către medicul obstetrician cât şi de cardiolog, obiectivul principal constituindu-l asigurarea stării de sănătate a mamei.

CAPITOLUL XXX

DETERMINĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE AUTOIMUNE ŞI ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. Ş. BĂLĂNESCU

Bolile autoimune şi ale ţesutului conjunctiv sunt afecţiuni multisistemice, care pot produce leziuni cardiovasculare în contextul determinărilor pluriviscerale pe care le induc. Bolile din această grupă sunt individualizate, prin mecanismele lor fiziopatologice, implicând activitatea excesivă a sistemului imun sau alterarea structurii biochimice a ţesutului conjunctiv, ceea ce explică afectarea concomitentă a mai multor aparate sau sisteme.

Determinările cardiace în aceste afecţiuni sunt cauze relativ rare de suferinţă cardiovasculară faţă de frecvenţa mare a altor etiologii. Afectarea cardiovasculară din aceste boli are manifestări clinice polimorfe, variind de la complet asimptomatică până la principala cauză de suferinţă a bolnavului şi chiar principala cauză de exit.

Bolile din această clasă au fost împărţite pentru prezentare în *afecţiuni ereditare ale ţesutului conjunctiv*, care se produc în principal prin alterări structurale transmise genetic ale fibrelor conjunctive şi ale matricei şi *boli dobândite ale ţesutului colagen*. În cazul bolilor dobândite factorul ereditar are un rol esenţial, fiind bine definite asocierile unora dintre aceste boli cu antigene majore de histocompatibilitate, transmise de la genitori, ca marker al răspunsului imun anormal la stimuli antigenici diferiţi.

BOLILE EREDITARE ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

SINDROMUL MARFAN

Sindromul Marfan este o boală ereditară a ţesutului conjunctiv, transmisă autozomal dominant, ce se caracterizează prin afectarea aparatului locomotor (hiperstaturalitate, arahnodactilie, deformare toracică şi hiperlaxitate ligamentară), a aparatului cardiovascular (prolaps valvular mitral cu insuficienţă mitrală, insuficienţă aortică, anevrism de aortă cu disecţie) şi afectarea oculară (dislocare cristaliniană şi miopie).

Afectarea cardiacă cea mai frecvent întâlnită la bolnavii cu sindrom Marfan este prolapsul valvular mitral şi dilataţia sinusurilor Valsalva. Ambele defecte se asociază cu regurgitaţii valvulare (insuficienţă mitrală sau aortică, potenţial severe). Afectarea valvei mitrale este mai severă la copii, în timp ce afectarea aortei este mai frecventă la adolescenţi şi adulţi tineri. Dilataţia rădăcinii aortei este asociată cu disecţia intimei, cauză frecventă de deces la aceşti bolnavi.

Atât valva mitrală, cât şi valva aortică sunt degenerate mixomatos, cu prezenţa de material amorf, fără structură fibroasă, între fasciculele de colagen, îngroşând valvele. În media aortei se acumulează material metacromatic, iar fibrele de elastină sunt dezorganizate.

Manifestări clinice şi diagnosticul pozitiv al bolii cardiace. *Prolapsul valvular mitral* (PVM) se întâlneşte la aprox. 60–80% dintre bolnavii cu sindrom Marfan şi este mai frecvent la copii şi la femei. PVM este evolutiv, asociat cu insuficienţă mitrală progresivă la peste 25% dintre bolnavi. Insuficienţa mitrală se poate produce însă şi prin dilataţie de inel mitral, precum şi prin ruptură de cordaje degenerate mixomatos; 10% dintre bolnavi pot avea calcificare de inel mitral suficient de importantă încât să contribuie la producerea insuficienţei mitrale.

Afectarea valvei şi a rădăcinii aortei poate fi prezentă de la naştere, când se poate identifica *dilataţia sinusurilor Valsalva*. Creşterea diametrului rădăcinii aortei este de regulă evolutivă, dar impredictibilă ca rată de progresie pentru fiecare caz în parte. Apariţia insuficienţei aortice sau a disecţiei parietale este proporţională cu diametrul rădăcinii aortei: regurgitaţia aortică apare de obicei la peste 50 mm diametrul aortei supravalvulare, în timp ce disecţia de aortă apare frecvent la diametre mai mari de 60 mm. Procesul disecant începe cel mai frecvent la nivelul aortei ascendente (tipul De Bakey I) şi se extinde la întreaga aortă; numai cca 10% dintre disecţii încep distal de originea arterei subclavii stângi (tipul De Bakey III). Odată apărută, disecţia evoluează spre ruptură în pericard, în mediastin sau retroperitoneal, cu exit prin tamponadă cardiacă sau şoc hemoragic.

Cea mai utilă metodă de diagnostic a afectării rădăcinii aortei şi a valvei mitrale este ecocardiografia bidimensională, permiţând şi evaluarea seriată a severităţii anatomice şi hemodinamice a defectelor valvulare.

Disecţia de aortă se poate diagnostica ecografic prin abord transesofagian, dar şi prin tomografie computerizată şi rezonanţă magnetică nucleară sau invaziv, prin aortografie cu substanţă de contrast.

Tratament. Bolnavii cu sindrom Marfan necesită urmărire cardiologică, clinică şi ecocardiografică, regulată; ei au restricţie de efort din cauza riscului de disecţie aortică şi trebuie să primească tratament profilactic al endocarditei bacteriene când dezvoltă regurgitaţii mitrale sau aortice.

Unele studii recomandă tratament cu propranolol sau atenolol pentru scăderea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a stresului sistolic exercitat asupra peretelui aortic în vederea scăderii ratei de progresie a dilataţiei aortei ascendente şi a incidenţei disecţiei de aortă.

Dacă insuficienţa mitrală este severă, este indicat tratamentul chirurgical, la aceşti bolnavi putându-se realiza valvuloplastii şi nu protezare mitrală „à demeure", existând un risc crescut de dehiscenţă a protezei mecanice de pe inelul valvular mitral.

Dilataţia rădăcinii aortei peste 60 mm impune protezarea valvei aortice şi a aortei ascendente, chiar în lipsa insuficienţei aortice severe, datorită riscului crescut de apariţie a disecţiei. Disecţia aortică are indicaţie chirurgicală de urgenţă, datorită riscului de ruptură, cu deces prin tamponadă cardiacă sau şoc hemoragic.

SINDROMUL EHLERS–DANLOS

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup de peste zece boli ereditare ale ţesutului conjunctiv, cu transmitere autozomal dominantă sau recesivă, care au în comun afectarea ţesutului elastic al pielii, ligamentelor şi capsulelor articulare, precum şi al unor organe interne. Anatomopatologic se găsesc anomalii distincte ale ţesutului colagen, în funcţie de tipul de SED, identificându-se modificări diverse ale fibrelor de colagen. Peretele arterial este subţire şi are elasticitate şi rezistenţă la întindere scăzute. Cauzele cele mai frecvente de deces sunt datorate rupturilor arteriale cu hemoragii masive, rupturilor intestinale (cu peritonite septice) sau ale uterului gravid în trimestrul III de sarcină.

Boala se poate diagnostica clinic prin identificarea laxităţii şi a hipermobilităţii articulare, a elasticităţii excesive a pielii, ce este subţire şi se vindecă greu după traume minore. Leziuni asociate se pot întâlni la nivelul coloanei (cifoscolioze), a tubului digestiv (hernii diverse) şi a ochiului (sclere subţiri cu rupturi oculare la traume minore).

Diagnosticul tipului de SED presupune studii biochimice extensive, cu scopul identificării anomaliei colagenului responsabilă de manifestările clinice.

Afectarea cardio-vasculară. În SED se întâlneşte cu frecvenţă crescută *prolapsul valvular mitral* (în tipul I) asociat sau nu cu insuficienţă mitrală.

Tipul IX de SED este asociat cu incidenţă crescută a stenozei pulmonare congenitale izolate.

Complicaţia cea mai severă este *ruptura arterială spontană*; ea apare cel mai frecvent în SED de tipul IV. Rupturile pereţilor arterelor mari şi medii se pot produce în lipsa disecţiei intimale sau a dilataţiei vasculare; rădăcina aortei sau aorta pot să nu aibă diametru crescut, dar se pot rupe spontan. Cele mai frecvente rupturi arteriale se produc la nivelul aortei abdominale şi a ramurilor sale. Dacă sângerarea iniţială se opreşte fără a fi necesară intervenţie chirurgicală, vindecarea se face cu persistenţa unor fistule arteriale sau pseudoanevrisme.

Tratament. Nu există un tratament specific al SED. Bolnavii trebuie să evite traumatismele (care se vindecă greu) şi efortul fizic, asociat cu stres arterial crescut şi posibilă ruptură arterială.

Rupturile arteriale se tratează chirurgical cu mare dificultate, datorită lipsei de rezistenţă a adventicei şi a mediei la sutură, chiar şi la nivelul unui perete cu aspect macroscopic normal. Suturile chirurgicale trebuie menţinute timp îndelungat înainte de scoaterea firelor, datorită cicatrizării dificile.

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM GRÖNBLAD-STRANDBERG

Pseudoxanthoma elasticum (PE) este o boală a ţesutului conjunctiv de cauză necunoscută, a cărei transmitere ereditară este neomogenă (cel mai frecvent autozomal recesivă, dar şi autozomal dominantă). Modificarea caracteristică bolii se găseşte la nivelul fibrelor elastice, care sunt fragmentate (datorită unei activităţi proteazice excesive a fibroblaştilor) şi se calcifică precoce şi extensiv.

Organele afectate sunt pielea, ochiul, aparatul digestiv şi cardiovascular. Manifestările specifice se întâlnesc la piele şi la nivelul vaselor retinei: pielea prezintă la plicile de flexie şi în zonele de solicitare mecanică (axile, fose poplitee şi inghinale, plica cotului) papule de culoare gălbuie cu aspect xantomatos (pseudoxantoame).

La examenul fundului de ochi se găsesc dilataţii caracteristice ale vaselor din coroidă (striurile angioide), ce se pot rupe ducând prin hemoragii retiniene repetate la cecitate.

Afectarea cardiovasculară. Elastina de la nivelul arterelor mari, medii şi mici suferă un proces degenerativ specific şi se calcifică, producând ocluzii arteriale, asociate cu infarcte ischemice. Procesul degenerativ cu calcificarea mediei de la nivelul arterelor mari este asemănător cu cel întâlnit în arterioscleroza Mönckeberg, de care se diferenţiază prin extensie şi la nivelul arterelor medii şi arteriolelor. *Afectarea arterială* nu duce numai la ocluzie luminală, ci şi la hemoragii prin ruptură vasculară, întâlnite la nivelul tractului digestiv şi în sistemul nervos central. Ischemia cronică difuză se asociază cu o circulaţie colaterală bine dezvoltată, astfel încât manifestările ischemice periferice pot să apară tardiv.

Afectarea cardiacă se produce în primul rând *la nivel coronarian*, bolnavii având risc crescut de boală coronariană, dar şi *la nivel endocardic*, unde se dezvoltă un proces asemănător cu fibro-elastoza endocardică, ce afectează în special atriile, astfel încât nu apar manifestări de tipul cardiomiopatiei restrictive. Bolnavii au *risc crescut de exit prin infarct miocardic* sau tahiaritmii ventriculare de cauză ischemică.

Prolapsul valvular mitral este mai frecvent întâlnit în PE, dar este rareori progresiv sau sever încât să constituie o problemă clinică.

Tratament. Nu există un tratament patogenic care să împiedice progresia leziunilor arteriale. Tratamentul chirurgical al obstrucţiilor vasculare periferice sau coronariene este extrem de dificil şi dă rezultate incomplete datorită existenţei stenozelor multiple supraetajate, prin boala difuză a ţesutului elastic. Factorii de risc pentru progresia procesului obstructiv arterial trebuie trataţi intensiv (ex. hipertensiunea şi dislipidemia, eventual asociate).

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta (OI) cuprinde un grup de boli genetice ale țesutului conjunctiv asociate cu fragilitate osoasă excesivă și fracturi multiple pe os patologic în copilărie. Boala se caracterizează, pe lângă fracturi numeroase, prin colorația albastră a sclerelor („boala sclerelor albastre"), prin pierderea acuității auditive și anomalii dentare (dentină anormală). Unii bolnavi au anomalii cutanate și ligamentare asemănătoare cu cele din SED.

Afectarea cardiovasculară. *Rădăcina aortei și sinusurilor Valsalva pot fi dilatate,* putând duce la apariția insuficienței aortice, asemănătoare ca mecanism și afectare anatomică cu cea din sindromul Marfan.

Valva mitrală are structură mixoidă și *poate fi sediul unui prolaps*, fie prin exces de material valvular anormal, fie prin ruptură de cordaje anormale. Insuficiența mitrală este astfel frecventă.

Vasele mari pot fi fragile și se pot rupe, ducând la exit prin șoc hemoragic.

Tratament. Având în vedere că boala cardiacă din OI nu este o complicație majoră a bolii, tratamentul este îndreptat către manifestările osoase ale bolii, fiind strict simptomatic. Afectarea cardiacă se tratează asemănător cu cea din sindromul Marfan și cu aceleași precauții.

BOLILE AUTOIMUNE ȘI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV DOBÂNDITE

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie cronică de etiologie neprecizată, caracterizată prin producerea în exces a anticorpilor față de antigene proprii (ale nucleului, citoplasmei și membranelor celulare), concomitent cu lipsa capacității sistemului reticulohistiocitar de epurare a acestora. Patogenia bolii este de tip autoimun, produsă prin mecanismele de hipersensibilitate de tip II (auto-anticorpi citotoxici) și III (complexe imune circulante antigen-anticorp) după Gell și Coombs, asociată cu anomalii ale imunității celulare.

Leziunile inflamatorii sunt induse de depunerea complexelor imune antigen-anticorp la nivelul microcirculației sau de reacția directă a auto-anticorpilor cu structurile celulare împotriva cărora au fost sintetizați. Datorită acestor mecanisme patogenice boala se asociază în mod caracteristic cu afectarea tuturor sistemelor și organelor, între care și cordul.

Diagnosticul pozitiv al bolii a fost sintetizat de Asociația Americană de Reumatologie (ARA) sub forma a unsprezece criterii clinice și de laborator, pe baza cărora se poate pune diagnosticul de certitudine sau cel de probabilitate. Ele cuprind o sumă a manifestărilor clinice, a anomaliilor imunologice și a afectărilor specifice de organ (vezi capitolul LES vol. I).

Afectarea cardiovasculară: modificări histopatologice și patogenie. LES poate produce afectarea pericardului, a miocardului și a endocardului, precum și leziuni coronariene (ale vaselor epicardice, dar mai ales vaselor mici, intramiocardice). Afectarea cardiacă nu este totdeauna simptomatică, neputând fi diagnosticată clinic decât la 50–60% din cazuri. Examenul histopatologic găsește

leziuni cardiace la majoritatea bolnavilor lupici. Uneori simptomatologia bolii cardiace este mascată de manifestările sistemice sau ale altor aparate şi organe, produse de boala lupică. Patogenia leziunilor cardiace este incomplet explicată; s-au descoperit anticorpi anti-cardiaci în ser, însă nu există o corespondenţă între existenţa acestora şi severitatea bolii cardiace.

Pericardita lupică poate fi prima manifestare clinică a bolii lupice, fie izolată, fie în cadrul unei poliserozite ce afectează şi pleura şi/sau seroasa peritoneală, fiind succedată de alte manifestări de suferinţă sistemică. Reprezintă *cea mai frecventă afectare cardiacă la bolnavii cu LES*, apărând la 2/3 până la 3/4 din bolnavii necropsiaţi. Anatomopatologic se descriu edem şi necroză fibrinoidă a ţesutului colagen în perioada acută a pericarditei, precum şi revărsat serofibrinos sau uneori hemoragic. Cantitatea de lichid este redusă şi rareori produce tamponadă cardiacă.

Evoluţia pericarditei depinde de evoluţia puseului lupic, putând să dispară complet în timpul remisiei.

Vindecarea puseului inflamator acut se face prin fibroză cu formarea de adeziuni între foiţele pericardice urmate, foarte rar, de apariţia unei pericardite cronice constrictive.

Afectarea miocardică poate fi *consecinţa unor leziuni coronariene subepicardice* sau se produce prin *microvasculită coronară* asociată cu fenomene inflamatorii miocardice (miocardită lupică propriu-zisă).

Anatomopatologic se găsesc constant semnele vasculitei la nivelul arteriolelor şi capilarelor, împreună cu obstrucţii vasculare trombotice şi afectări ale fibrelor miocardice. În interstiţiu se observă edem, necroză fibrinoidă şi rareori fibroză.

Ţesutul excito-conductor poate fi afectat atât de procesul inflamator, cât şi prin obstrucţia vaselor care-l irigă.

Endocardita lupică Libmann-Sachs este o endocardită inflamatorie aseptică putând interesa atât endocardul valvular cât şi pe cel parietal, cordajele şi muşchii papilari. Afectarea endocardică este paralelă cu titrul unor anticorpi anti-fosfolipidici şi anume anticorpii anticardiolipinici.

Anatomopatologic leziunile endocardice sunt mici veruci formate din resturi celulare, conţinând corpi eozinofilici caracteristici, înglobaţi în zone de fibroză. Leziunile verucoase se localizează la comisurile valvelor atrio-ventriculare sau pe faţa lor ventriculară. În unele cazuri procesul endocarditic se extinde la întreaga valvă şi la aparatul subvalvular, dar fără să producă leziuni hemodinamice severe asemănătoare RAA. Implicarea valvei aortice în procesul endocarditic este rară.

Endocardita lupică este în majoritatea cazurilor subclinică.

Leziunile vasculare, iniţiate de depunerea sub endoteliul vascular a complexelor imune circulante, sunt declanşate de activarea complementului, urmată de efect citolitic local şi de atragerea prin chemotaxie în peretele vascular a neutrofilelor şi a altor celule inflamatorii. Atât leziunile citolitice ale endoteliului, dar şi complementul declanşează *fenomene trombotice la nivelul vasului afectat.* Fenomenele trombotice pot fi iniţiate, deci, de leziunile endoteliale vasculitice, dar şi de existenţa anticorpilor anti-cardiolipinici (vezi manifestările clinice vasculare).

Anatomopatologic, vasculita lupică seamănă cu vasculitele leucocitoclastice, având ca prototip boala serului; se caracterizează prin acumularea în peretele vascular a celulelor inflamatorii polinucleare, precedate de depunerea complexelor imune subendotelial și de activarea complementului.

Vasele afectate sunt în principal cele capilare, dar pot fi interesate extensiv și arteriolele și venulele. La nivelul lor se pot găsi ocluzii trombotice complete, precipitate de liza endotelială și de complement.

Leziunile vasculare sunt prezente în toate organele, producând alături de alte mecanisme autoimune afectări specifice fiecărui aparat sau sistem.

Manifestări clinice și diagnostic pozitiv. *Pericardita lupică* poate fi *asimptomatică* și diagnosticată numai prin explorări paraclinice (ecocardiografie, ECG, examen radiologic). Mai frecvent se manifestă prin subfebră, dureri pericardice, mărirea variabilă a matității cardiace, frecătură pericardică și, eventual, semne de presiune venoasă crescută (turgescență jugulară, hepatomegalie de stază), dacă umplerea ventriculului drept este împiedicată de lichidul pericardic abundent sau rapid instalat (tamponadă cardiacă).

Diagnosticul paraclinic se face cu ușurință *ecocardiografic*, prin evidențierea spațiului liber de ecouri (zonă „echo-free"), atât anterior de ventriculul drept, cât și posterior de peretele posterior al ventriculului stâng. Se recomandă efectuarea de rutină a examenului ecocardiografic pentru depistarea pericarditei la toți bolnavii cu LES datorită frecvenței mari a afectării pericardice asimptomatice.

Diagnosticul radiologic se bazează pe evidențierea unei opacități cardiace crescute, cu arcuri șterse, triunghiulară și având pulsații reduse la examenul scopic. Examenul radiologic are sensibilitate redusă în depistarea revărsatelor pericardice mici și este practic înlocuit de examenul ecocardiografic.

Modificările electrocardiografice întâlnite în pericardita lupică nu diferă de cele întâlnite în alte pericardite acute și se caracterizează prin modificări ale repolarizării concordante în toate derivațiile – supradenivelări ST urmate rapid de subdenivelări ale segmentului ST, cu sau fără negativarea undei T.

Miocardita lupică este frecventă ca afectare anatomopatologică, *dar relativ săracă în manifestări clinice.* În general ea evoluează paralel cu severitatea puseului lupic. În majoritatea cazurilor însă, este asimptomatică și se poate diagnostica paraclinic, odată cu descoperirea disfuncției miocardice, foarte diferită ca severitate. Diagnosticul clinic se bazează pe găsirea la bolnavul lupic, în timpul unui puseu acut sever, a galopului, tahiaritmiilor sau a cardiomegaliei progresive. Diagnosticul miocarditei poate fi pus eronat în prezența unei matități cardiace crescute prin pericardită lichidiană și/sau a edemelor date de nefropatia lupică.

Pot exista tulburări de ritm, de obicei supraventriculare, precum și tulburări de conducere AV cu grade variate de bloc.

Diagnosticul paraclinic al miocarditei este susținut de evidențierea disfuncției miocardice prin examen ecocardiografic sau radioizotopic.

Endocardita lupică este de obicei asimptomatică, dar bolnavii pot avea sufluri de regurgitație ventriculoatrială sau suflu diastolic mitral și mai rar aortic. Suflurile sistolice mitrale pot fi expresia modificărilor endocarditice specifice sau a sindromului circulator hiperkinetic. Insuficiența mitrală semnificativă hemodinamic este rară, la fel ca și leziunile distructive valvulare care să necesite protezare.

Diagnosticul endocarditei lupice se face ecocardiografic, prin evidențierea vegetațiilor valvulare sau parietale, precum și prin aprecierea tulburărilor hemodinamice produse de acestea.

Leziunile vasculare. Boala lupică în evoluție se poate însoți de tromboze venoase și/sau arteriale, recurente, mai ales la bolnavi care au anticorpi anticardiolipinici. Unii bolnavi pot prezenta însă manifestări hemoragice, prin „anticoagulantul lupic" (anticorpi anticardiolipinici îndreptați împotriva factorilor coagulării din complexul protrombinic) sau prin trombocitopenii autoimune severe.

Uneori boala se asociază cu manifestări vasculare de tip Raynaud, acestea nefiind la fel de frecvente și specifice ca la debutul sclerodermiei.

Afectarea cardiacă întâlnită la bolnavii lupici nu este cauză de deces, moartea bolnavului fiind datorată afectării renale severe sau complicațiilor infecțioase.

Tratament. Miocardita lupică necesită administrarea corticosteroizilor (prednison 1–1,5 mg/kgc/zi pe durata puseului acut de boală, până la remisiune), eventual tratament convențional al insuficienței cardiace. Asocierea de imunosupresoare (ciclofosfamidă, azatioprină), nu pare a aduce un beneficiu suplimentar.

Atât pericardita lupică fără tamponadă cardiacă cât și endocardita, izolate, nu constituie indicație pentru tratamentul cortizonic; ele trebuie tratate cu aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene. Tamponada cardiacă însă, este considerată ca indicație a tratamentului cortizonic, pe lângă evacuarea prin pericardiocenteză a exsudatului pericardic. În pericardita constrictivă este indicată pericardiectomia, iar în pericardita lichidiană cronică se pot realiza ferestre pleuro-pericardice, dacă există fenomene de tamponadă cardiacă subacută.

Endocardita lupică Libmann-Sachs se tratează odată cu boala de bază, necesitând urmărire ecocardiografică; deseori vegetațiile valvulare aseptice dispar. Datorită afectării endocardice fără severitate hemodinamică, protezarea valvulară este rareori indicată în acest tip de endocardită.

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie cronică, de etiologie necunoscută, producând afectare multisistemică, caracterizată prin reacția inflamatorie a sinovialei articulare, evoluând cu distrucția articulațiilor diartrodiale; boala produce și leziuni ale țesuturilor moi periarticulare (fascii, tendoane și mușchi), precum și leziuni osoase caracteristice.

Spre deosebire de LES, capacitatea sistemului reticulohistiocitar de epurare a complexelor imune este păstrată în PR, astfel încât leziunile sistemice apar târziu și sunt de mică amplitudine, rareori dominând asupra fenomenelor articulare. Manifestările sistemice apar la bolnavi care au FR în ser și sunt corelate cu severitatea bolii articulare și nu cu durata ei. Aceste manifestări sunt caracterizate de apariția vasculitei reumatoide, indusă de depunerea în peretele arterial a complexelor imune circulante.

Boala se poate diagnostica cu ușurință în stadiile avansate când există deformări articulare caracteristice și FR este pozitiv în ser. La debut însă există și forme cu afectare monoarticulară, asociate cu sindrom constituțional (subfebrilitate, astenie, pierdere ponderală), iar FR poate fi absent.

Boala atinge amploarea sa clinică maximă de obicei după 1–2 ani de la debut când apare poliartrita bilaterală simetrică, cu redoare matinală, dominantă la articulațiile mici, distale, dar putând afecta și articulațiile mari diartrodiale.

Ca și în cazul LES, ARA a elaborat o listă de criterii clinice și paraclinice pentru diagnosticul pozitiv al PR, aceasta fiind certă când se întrunesc 7 dintre ele (vezi capitolul Poliartrita reumatoidă, în vol. I).

Afectarea cardiacă: modificări anatomopatologice și patogenie. PR este o boală care debutează la nivelul articulațiilor și rămâne o perioadă variabilă limitată la acestea, dar în evoluție poate să producă afectare multisistemică. Deși cordul poate fi interesat, leziuni anatomopatologice putând fi demonstrate post-mortem, *afectarea reumatoidă a inimii este rar cauză de suferință clinică.* PR produce cel *mai frecvent afectare pericardică* și rareori o pancardită cu evoluție severă.

Afectarea pericardică. Pericardul este infiltrat cu plasmocite, iar la imunofluorescență se găsesc depuneri de Ig și complement în vasele locale. În lichidul pericardic, fibrinos, se găsesc polimorfonucleare ce au fagocitat complexe imune, asemănătoare ragocitelor din lichidul sinovial, iar glucoza și complementul sunt foarte scăzute, în timp ce LDH și imunoglobulinele sunt mult crescute.

Rareori lichidul se transformă hemoragic, putând evolua cu tamponadă cardiacă. Vindecarea procesului inflamator, care este rar completă, poate duce la apariția pericarditei constrictive.

Pericardita este asociată frecvent cu pleurezie reumatoidă cu aceleași caractere ale exsudatului.

Miocardita reumatoidă. Incidența leziunilor miocardice la bolnavii cu PR este apreciată la 15–20% și cel mai frecvent este subclinică. Leziunile histologice sunt de obicei interstițiale, întâlnindu-se infiltrate cu limfocite, plasmocite, histiocite și fibroblaști. Rareori se întâlnesc infiltrate difuze granulomatoase sau depunere de amiloid în miocard, epicard și endocard.

Bolnavii la care apare procesul miocarditic au PR severă, cu artrită și vasculită; miocardita se asociază de obicei cu pericardită și leziuni endocardice.

Leziunile endocardice sunt asemănătoare histologic cu cele identificate în miocard. Leziunile cele mai caracteristice sunt cele granulomatoase, asemănătoare nodulilor reumatoizi; ele apar la nivel valvular fără să modifice funcția valvulară. Dacă nodulii afectează baza valvelor pot apărea regurgitații valvulare acute.

Valvele sunt afectate în aceeași ordine ca la endocardita din RAA: mitrala, aorta, tricuspida și pulmonara.

Leziunile vasculare. PR produce o vasculită difuză, afectând în special arterele medii și mici, prin depunerea de complexe imune subendotelial; manifestările sistemice, extraarticulare ale bolii sunt datorate acestei afectări vasculare. În general, vasculita reumatoidă se asociază formelor severe de boală, iar marker-ul clinic al acesteia pot fi nodulii reumatoizi subcutanați.

Leziunile vasculitice constau în infiltrat cu limfo-plasmocite, edem, fibroză și proliferare intimală. Prin afectare vasculitică difuză se produc determinări specifice de organ, ca de exemplu afectarea arteriolelor pulmonare, cu producerea de pneumopatie interstițială fibrozantă, hipertensiune arterială pulmonară și cord pulmonar cronic. Afectarea vaselor pulmonare poate apărea înaintea altor determinări vasculitice sau a afectării articulare clinic manifeste.

Au fost descrise leziuni vasculitice coronariene, independente de boala arterosclerotică, la cca 20% din autopsii.

Manifestări clinice şi diagnostic pozitiv. *Pericardita reumatoidă,* deşi prezentă morfologic la 30–40% din bolnavi, *este simptomatică şi se poate diagnostica clinic la numai 2% dintre adulţii cu PR.* Ea este mai frecventă în formele cu evoluţie severă de PR şi la bărbaţii seropozitivi.

Afectarea pericardică se manifestă cel mai frecvent prin durere şi frecătură pericardică şi este de obicei trenantă, cu pusee de acutizare; hemopericardul sau tamponada cardiacă sunt rare. Constricţia pericardică este posibilă, dar excepţională.

Diagnosticul pericarditei se face pe date ecografice, radiologice şi ecocardiografice. Pericardita reumatoidă este greu de diferenţiat de pericardita tuberculoasă, care produce aceleaşi modificări ale lichidului pericardic (scăderea glucozei şi a complementului în exsudat).

Evoluţia pericarditei reumatoide este în majoritatea cazurilor trenantă, greu reversibilă sub tratament. În cazurile în care ea se remite, există posibilitatea reapariţiei exsudatului pericardic, cu recădere simptomatică sau nu, ca şi episodul iniţial. Persistenţa pe timp îndelungat a exsudatului se poate complica cu o pericardită constrictivă. Rareori revărsatul pericardic se poate transforma colesterolic, ca şi exsudatul pleural cronic.

Afectarea miocardică apare numai în formele severe de PR, dar atunci miocardul poate fi puţin afectat comparativ cu leziunile pericardice. Excepţional se poate constitui o pancardită reumatoidă cu insuficienţă cardiacă severă.

PR cu evoluţie îndelungată se poate complica cu amiloidoză cardiacă şi disfuncţie miocardică de tip restrictiv.

Diagnosticul presupune pe lângă evidenţierea semnelor clinice de insuficienţă ventriculară stângă sau globală, aprecierea funcţiei cardiace prin ecocardiografie, metodă ce poate determina precis disfuncţia miocardică la bolnavii cu PR. Electrocardiograma descoperă cel mai frecvent tulburări de conducere, fie atrio-ventriculare (BAV gradul I, chiar BAV complet), fie intraventriculare (BRS major). Tulburările de ritm întâlnite la bolnavii cu PR sunt: fibrilaţia atrială şi extrasistolia atrială şi ventriculară.

Leziunile vasculitice coronariene produc angină şi/sau modificări ischemice electrocardiografice. Diferenţierea lor de boala coronariană aterosclerotică presupune o explorare invazivă.

Afectarea endocardică este rareori semnificativă clinic, dar au fost descrise cazuri de insuficienţe valvulare acute, cu afectare semnificativă hemodinamică. Diagnosticul se face clinic prin evidenţierea suflurilor de regurgitaţie (de obicei mitrală), fără a se putea stabili etiologia reumatoidă a leziunii valvulare. Ecocardiografia face foarte probabil diagnosticul de afectare reumatoidă, dacă identifică o modificare de cinetică valvulară şi prezenţa de noduli reumatoizi, la bolnavi cu PR veche.

Tratament. Pericardita reumatoidă necesită tratament cu corticosteroizi, asociat sau nu tratamentului de fond al bolii de bază. Rezultatele tratamentului sunt însă mediocre, neputând împiedica întotdeauna evoluţia spre cronicizare.

În miocardita reumatoidă se impune, de asemenea, tratament cortizonic asociat sau nu, după răspunsul clinic, cu imunosupresoare (metotrexat sau ciclofosfamidă) şi medicaţia convenţională a insuficienţei cardiace.

Tratamentul cu săruri de aur sau D-penicilamină nu pare a avea efect asupra leziunilor cardiovasculare.

SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ (SCLERODERMIA)

Scleroza sistemică progresivă este o boală cronică caracterizată prin leziuni inflamatorii interstițiale și vasculare însoțite de fibroză la nivelul pielii și al organelor interne, predominant în tractul gastrointestinal, plămâni, cord și rinichi. Extensia leziunilor inflamatorii, vasculare și în special a fibrozei (markerul anatomopatologic al bolii), este foarte diferită, variind de la forme exclusiv cutanate, până la forme cu determinări sistemice multiple severe asociate constant celor dermatologice.

Diagnosticul pozitiv al bolii de bază este relativ ușor în formele sale constituite, cu leziuni tegumentare atrofice, retractile, indurate, la nivelul feței, degetelor mâinii sau la nivelul membrelor. La debut boala se poate manifesta numai prin fenomenul Raynaud (element esențial de diagnostic) și edemul indurat al degetelor. Capilaroscopia evidențiază încă din această etapă reducerea numărului de capilare și dilatațiile telangiectatice ale celor rămase.

Afectarea multisistemică presupune evidențierea determinărilor esofagiene, pulmonare, renale și eventual cardiace.

Afectarea cardiacă: modificări anatomopatologice. Peste 90% din bolnavii cu SD dezvoltă o afectare a cordului în evoluția bolii. Interesarea cardiacă în SD, deși poate fi găsită la nivelul tuturor structurilor cardiace, este în principal miocardică, leziunile cardiace fiind a doua cauză de deces după afectarea renală.

Afectarea miocardică. Leziunile miocardice în SD *apar mai întîi la nivelul vaselor coronare mici* (intramurale și capilare); la nivelul acestora se produc leziuni asemănătoare celor identificate în celelalte teritorii vasculare: edem al intimei și ulterior scleroză cu ischemie miocardică. În evoluție în interstițiu apare fibroză, care adăugată ischemiei difuze induce o formă severă de cardiomiopatie cu dominanță restrictivă.

Afectarea fibrotică și ischemică a țesutului de conducere poate induce tulburări de conducere variate, iar procesul ischemic cronic și neomogenitatea repolarizării și a depolarizării prin fibroză pot sta la originea unor tulburări de ritm severe, potențial letale.

Un aspect particular al afectării miocardice la acești bolnavi este inducerea ischemiei miocardice la frig, printr-un proces de spasm al coronarelor mici presupus a fi asemănător fenomenelor vasospastice ale extremităților în cadrul fenomenului Raynaud.

Leziunile pericardice. Pericardita acută cu frecătură pericardică este rar întâlnită în SD, în schimb formele torpide, asimptomatice, cu revărsat pericardic ignorat sunt mai frecvente. Lichidul pericardic este exsudat, fără a se putea identifica markerii bolilor imune (depleție de complement, complexe imune sau autoanticorpi).

Pericardita constrictivă se constituie foarte rar, deși boala de fond se caracterizează printr-un proces fibrozant extensiv.

Afectarea valvulară este nesemnificativă anatomopatologic și hemodinamic; se pot găsi deformări retractile ale valvelor mitrale și aortice.

Leziunile vasculare. SD se caracterizează printr-o *afectare vasculară difuză, cu îngustare luminală prin leziuni endoteliale și intermitent prin spasm.* Celulele peretelui vascular (fibroblaștii, celulele musculare netede, celulele endoteliale) sunt activate de stimuli neidentificați și produc un exces de componente normale ale țesutului conjunctiv (colagen, proteoglicani, fibronectină) ce se depun în interstiții și în intima arterelor mici. Leziunile vasculare domină tabloul de debut al bolii, atât în forma sa cutanată cât și în formele sistemice; ele se însoțesc de modificări endoteliale, agregare plachetară și modificări vasomotorii (v. fenomenul Raynaud). Inflamația propriu-zisă este de mică amplitudine sau poate lipsi. În stadiile tardive de boală domină leziunile de tip colagen ale interstițiilor și vaselor la nivelul organelor afectate, cu afectarea structurii normale a acestora.

Numărul capilarelor se reduce pe unitatea de țesut, iar capilarele restante sunt ectaziate. Îngroșarea membranei bazale capilare, edemul și fibroza capilară se regăsesc în vasele pielii, în arterele interlobulare și arcuate ale rinichiului, în arteriolele și capilarele pulmonare și ale tubului digestiv.

Bolnavii cu sclerodermie dezvoltă adesea hipertensiune arterială sistemică, severă și greu de tratat, prin mecanism renovascular intrarenal, dar și prin modificări organice ale arteriolelor sistemice. HTA evoluează cu hiperreninemie.

SD produce de asemenea hipertensiune pulmonară, adesea severă, prin vasculită pulmonară, vasospasm și distrucții capilare, în formele cu fibroză pulmonară interstițială. Consecutiv hipertensiunii pulmonare apare frecvent insuficiență cardiacă dreaptă refractară.

Manifestări clinice și diagnostic pozitiv. *Afectarea miocardică* se manifestă prin dispnee de efort sau repaus și prin durere stenocardică, cu caracter ischemic. Dispneea este nespecifică și se poate datora afectării interstițiale pulmonare cu insuficiență respiratorie cronică, pericarditei exsudative abundente sau afectării miocardice induse de hipertensiunea arterială sistemică secundară bolii renale.

Durerea precordială poate fi datorită ischemiei miocardice, dar poate fi produsă și de pericardită.

Identificarea cardiomegaliei clinic poate fi atribuită dilatației cardiace prin cardiomiopatia specifică sau se poate datora de asemenea pericarditei. Auscultator, suflurile sunt de obicei datorate dilatației cardiace și nu afectării endocardice propriu-zise. Dacă se găsește galop protodiastolic, acesta este semn de afectare severă și indică un prognostic sumbru.

Apariția simptomelor bolii cardiace poate precede apariția semnelor de boală sistemică, dar aceasta este excepția, de obicei boala cardiacă simptomatică apărând tardiv în evoluția SD și indicând un prognostic rezervat.

Radiologic se poate găsi cardiomegalia cu caracter cardiomiopatic sau de pericardită lichidiană.

Electrocardiograma poate fi normală chiar când există afectare miocardică severă sau arată modificări nespecifice ale repolarizării. Cele mai frecvente modificări ECG sunt legate de identificarea tulburărilor de conducere și de aritmii variate. Acestea pot fi identificate la înregistrările Holter pe 24 de ore existând studii ce descriu extrasistolie ventriculară la peste 65% dintre bolnavi, din care 25% fiind aritmii severe cu potențial letal.

Ecocardiografia este metoda de elecție pentru a diferenția cardiomegalia indusă de revărsatul pericardic de cea determinată de cardiomiopatie; poate preciza prin studiul Doppler al fluxului sanguin intracardiac tipul cardiomiopatiei (restrictivă sau dilatativă); apreciază funcția cardiacă și leziunile valvulare când acestea există.

Scintigrama de perfuzie cu Thaliu 201 poate identifica defecte fixe de perfuzie (în cazul cicatricelor de necroză sau datorate fibrozei specifice bolii) sau defecte provocate de expunerea la frig, reversibile.

Tratament. Până în prezent, nici un medicament sau asociere de medicamente nu a fost demonstrată a fi eficace pentru a opri progresia SD.

Corticosteroizii sunt ineficace în a preveni procesul de fibroză, dar pot avea o utilitate limitată în faza precoce, edematoasă, a bolii și în formele asociate cu proces miozitic (în boala mixtă a țesutului colagen sau sindromul Sharp). Ei nu au fost evaluați sistematic în cazul SD cu boală miocardică. Clorambucilul pare a nu avea avantaje față de placebo în administrare pe timp îndelungat.

Tratamentul SD are cea mai înaltă rată de succes în sindromul Raynaud și în hipertensiunea arterială secundară asociate bolii.

În sindromul Raynaud se pot folosi medicamente administrate local (ex. unguente cu nitroglicerină) sau sistemic (prazosin, fenoxibenzamină) cu ameliorarea fenomenelor vasospastice, dar fără a putea împiedica progresia fibrozei. Cele mai bune rezultate în tratamentul vasospasmului îl dau blocantele de calciu (nifedipina în doze uzuale ce se pot crește progresiv). Verapamilul și diltiazemul pot avea aceleași efecte benefice, având ca și nifedipina avantajul scăderii concomitente a TA. Efectul vasodilatator este demonstrabil la acești bolnavi nu numai la extremitățile expuse la frig, ci și la nivelul plămânului sau circulației coronare.

Având în vedere mecanismul de apariție a HTA la bolnavii cu SD (mecanism Goldblatt intrarenal cu renină serică crescută), cele mai eficiente medicamente antihipertensive sunt inhibitorii enzimei de conversie (captoprilul fiind cel administrat cu beneficiu până în prezent). Administrarea acestora este restrânsă de apariția insuficienței renale cronice.

POLIMIOZITA ȘI DERMATOMIOZITA

Polimiozita-dermatomiozita (PM-DM) reprezintă o suferință cronică inflamatorie a mușchilor striați producând afectarea simetrică a mușchilor centurilor, gâtului și faringelui. PM-DM este clasificată cu bolile țesutului colagen deoarece deseori bolnavii prezintă sindroame clinice mixte, asociind caractere comune cu poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic sau poliarterita nodoasă *(„overlap syndromes")*.

Diagnosticul pozitiv al bolii de bază se face prin prezența slăbiciunii musculare (la nivelul centurii pelvine și scapulare), a afectării cutanate (rash heliotrop), a creșterilor enzimatice cu specific muscular în ser (CPK, TGP, LDH) și pe identificarea modificărilor electromiografice caracteristice miozitice.

Diagnosticul de certitudine impune biopsia musculară dintr-un mușchi ce nu este complet atrofic, la distanță de locul la care s-a făcut electromiograma (de obicei se folosesc deltoidul sau cvadricepsul femural).

Afectarea cardiacă: modificări anatomopatologice. *Leziunile cardiace* apar cu predilecție la țesutul excito-conductor; la nivelul nodului sino-atrial se găsește proliferare fibroasă, edem și degenerarea fibrelor de colagen. Fibroza se poate întâlni și la nivelul nodului atrioventricular, fasciculului His sau ambelor ramuri intraventriculare.

Miocardul adult poate demonstra modificări asemănătoare celor din mușchii striați, mai ales proliferarea țesutului colagen cu fibroză focală și aspect pseudo-cicatriceal.

Leziunile pericardice sunt excepționale.

Afectarea coronariană, precum și cea endocardică sunt rare în PM-DM pură, dar acestea pot apărea în formele combinate cu LES, PR sau SD.

Manifestări clinice și diagnostic pozitiv. Deși afectarea histologică a inimii poate fi găsită la bolnavii cu PM-DM, *manifestările clinice de boală cardiacă sunt foarte rare.* Decesul bolnavilor este deseori legat de pneumonii de aspirație datorate deficitului de deglutiție determinat de afectarea mușchilor faringelui și esofagului superior și nu afectării cardiace.

Examenul electrocardiografic standard poate descoperi tulburări de conducere variate sinoatriale, atrioventriculare sau interventriculare, iar la înregistrările Holter se pot găsi tulburări de ritm, cel mai frecvent supraventriculare. Au fost raportate însă și aritmii ventriculare maligne sau blocuri atrioventriculare de grad înalt cu sincope Adams-Stokes sau moarte subită. Moartea subită este asociată mai ales cu blocuri atrioventriculare și cu leziuni miocardice de tip miozitic.

Tratament. Tratamentul bolii de fond se face de obicei cu steroizi corticonici (prednison 50–60 mg/zi la adult), la care poate fi necesară asocierea de imunosupresoare (metotrexat, ciclofosfamidă sau azatioprină). Eficiența tratamentului este maximă în PM-DM a adultului, în timp ce în formele de boală asociate neoplaziilor sau în cele întâlnite la copii tratamentul dă rezultate incomplete.

Eficiența corticosteroizilor și imunosupresoarelor în afectarea cardiacă din PM-DM, nu este dovedită.

SPONDILITA ANKILOPOETICĂ

Spondilita ankilopoetică (SA) este o afecțiune inflamatorie cu evoluție cronică progresivă, ce afectează articulațiile sacro-iliace, ale coloanei vertebrale, precum și țesuturile moi periarticulare (entesită). Boala apare mai ales la bărbații tineri, în decada a treia. Articulațiile scapulohumerale și coxofemurale sunt articulațiile periferice cel mai frecvent implicate în procesul inflamator. Pot apărea și determinări non-entesitice ca afectarea cardiacă, oftalmologică, pulmonară sau a pielii.

Toate spondilartropatiile seronegative, între care și SA, dovedesc o asociere strânsă cu antigenul major de histocompatibilitate HLA-B27.

Diagnosticul pozitiv al bolii de bază se poate face ușor într-un stadiu avansat, pe baza modificărilor caracteristice ale coloanei vertebrale, imobilizată progresiv de la articulațiile coloanei lombare până la cele cervicale (cifoză rotunjită sau angulară). Sacroileita identificată radiologic și prezența antigenului HLA-B27 certifică diagnosticul în majoritatea cazurilor.

Afectarea cardiacă: modificări anatomopatologice. Leziunile cardiace fac parte din afectarea non-entesitică, extraarticulară, asociate SA şi apar la cca 3% dintre bolnavi. Incidenţa suferinţei cardiace este mai mare la bolnavii cu forme severe de boală (3 până la 10% din cazuri). Frecvenţa bolii cardiace pare a fi paralelă cu durata bolii de bază: cu cât spondilita este mai veche creşte şi incidenţa leziunilor cardiace.

Gravitatea leziunilor cardiace este variabilă de la complet asimptomatică, descoperită prin mijloace paraclinice, până la forme severe de insuficienţă aortică acută sau cronică, cu volum mare de regurgitare.

Leziunile valvulare. Afectarea valvulară a bolnavilor cu SA este limitată la *leziunile valvei aortice*, la nivelul căreia se găseşte dilataţia inelului valvular, dilataţia sinusurilor Valsalva şi îngroşări fibroase de tip cicatriceal, cu sau fără leziuni inflamatorii ale endocardului valvular. Fibroza endocardică afectează baza cuspidelor aortice şi nu se extinde către marginile lor libere. Ţesutul fibros de neoformaţie poate să prolabeze în ventriculul stâng.

O altă categorie de *leziuni* se găseşte *la nivelul rădăcinii aortei,* de obicei asociate cu cele ale valvei propriu-zise: degenerare focală a fibrelor elastice şi musculare din medie şi inflamaţie focală a tuturor tunicilor aortei. Afectarea rădăcinii aortei seamănă cu cea din aortita luetică, dar spre deosebire de aceasta leziunile din SA rămân cantonate lângă inelul valvular şi nu se extind la restul aortei ascendente.

Mecanismele apariţiei insuficienţei aortice sunt legate de deformarea şi scurtarea prin fibroză a cuspelor şi de dilataţia rădăcinii aortei odată cu inelul valvular.

Uneori poate apărea insuficienţă mitrală, dar aceasta este fie funcţională, asociată dilataţiei VS, fie se datoreşte retracţiei valvei anterioare prin extindere la valva mitrală a procesului fibrozant de la nivelul cuspelor aortice.

Afectarea miocardică. Leziunile miocardice sunt nespecifice şi constau în degenerarea mucoidă a substanţei fundamentale din interstiţii, infiltrat inflamator limfoplasmocitar perivascular şi fibroză interstiţială. Deşi afectarea miocardică este nespecifică, ea poate duce la dilataţie cardiacă sau hipertrofie parietală fără cauză valvulară la un număr semnificativ de bolnavi.

Tulburările de conducere atrioventriculare sau cele intraventriculare sunt de asemenea nespecifice şi se datorează extinderii la septul interventricular a procesului fibrozant de la nivelul valvei aortice, ce poate intercepta fasciculul His sau ramurile acestuia.

Afectarea pericardică. Leziunile pericardice sunt rare în SA, putând apărea pericardite cronice neexsudative cu fibroză. Pericardita este apanajul formelor acute de boală, eventual la debutul afecţiunii articulare, asociată cu forma scandinavă de SA (cea cu debut periferic la articulaţiile mari).

Manifestări clinice şi diagnostic pozitiv. Afectarea miocardică şi cea valvulară pot exista independent sau sunt asociate.

Suspiciunea de *cardiomiopatie izolată* se ridică în faţa oricărui bolnav care are disfuncţie ventriculară simptomatică sau asimptomatică şi nu are insuficienţă aortică.

Insuficienţa aortică este diagnosticată cel mai frecvent pe date clinice; uneori bolnavii dezvoltă dilataţii de inel aortic şi deformări valvulare cu regurgitaţie subclinică, descoperită la eco-Doppler. Insuficienţa aortică odată apărută este progresivă, prevalenţa bolii valvulare fiind legată de vechimea

bolii de fond. Evoluţia valvulopatiei este de obicei paralelă şi cu severitatea leziunilor articulare, insuficienţa aortică fiind mai severă şi apărând la un procent mai mare de bolnavi cu afectare articulară importantă. Insuficienţa aortică se însoţeşte adesea de bloc atrio-ventricular de grade variate.

Diagnosticul paraclinic al afectării cardiace în SA se bazează pe explorări neinvazive; ecocardiografia identifică atât gradul insuficienţei aortice, modificările aortei la rădăcina sa, cât şi performanţa ventriculară stângă, sistolică şi diastolică; electrocardiografia precizează eventualele tulburări de conducere atrioventriculare sau intraventriculare, precum şi răsunetul supraîncărcării hemodinamice a VS.

Tratament. Tratamentul bolii de fond se face cu antiinflamatoare nesteroidiene, de elecţie fiind indometacina sau fenilbutazona; tratamentul fizical (kinetoterapia) joacă un rol esenţial.

Valvulopatia aortică poate fi suficient de severă încât să necesite protezare cu valvă mecanică, după indicaţiile operatorii clasice.

Tulburările de conducere atrioventriculare severe beneficiază de pace-maker implantabil.

În cazul apariţiei manifestărilor de insuficienţă cardiacă se aplică măsurile terapeutice convenţionale.

VASCULITELE SISTEMICE

Vasculitele sistemice reprezintă un grup heterogen de suferinţe caracterizate printr-un proces inflamator al peretelui vascular, ce poate afecta atât arterele cât şi venele sau capilarele, indiferent de dimensiuni şi localizare. Uneori în procesul inflamator pot fi implicate şi vasele limfatice.

Inflamaţia peretelui vascular se asociază de regulă cu obstrucţie luminală prin tromboză, cu consecinţe ischemice în teritoriul tisular dependent de vasul obstruat.

Leziunile tisulare consecutive procesului vasculitic pot fi limitate la un singur organ (ex. pielea), la un sistem sau sunt multisistemice de la debut.

Severitatea procesului vasculitic este diferită în funcţie de tipul de boală, variind între forme benigne (vasculitele prin hipersensibilizare cu afectare predominant cutanată) şi forme severe, cu prognostic rezervat, chiar şi după tratament (ex. granulomatoza Wegener şi poliarterita nodoasă).

POLIARTERITA NODOASĂ KÜSSMAUL-MAYER

Este o boală multisistemică a arterelor medii şi mici musculare, cu afectare predilectă a rinichilor, dar şi a altor viscere. Caracteristică este lipsa interesării arterelor pulmonare. Boala produce leziuni vasculare segmentare, în special la bifurcaţiile arteriale. Peretele vascular este infiltrat cu polimorfonucleare, apare necroza fibrinoidă a mediei, iar lumenul vascular se poate tromboza, ducând la necroză ischemică; obliterarea arterelor se produce ca urmare a vindecării prin fibroză a procesului inflamator; uneori micile anevrisme ce apar la bifurcaţiile arteriale se pot rupe, ducând la hemoragii de amploare variată.

O parte dintre bolnavi (30%) au Ag HBs în ser, asociat cu prezența complexelor imune ce îl conțin.

În sânge se găsește variabil eozinofilie, dar nu se pot identifica fenomene alergice și nu apar granuloame.

Afectarea cardiacă. *Miocardul* este afectat secundar leziunilor coronariene epicardice, infarctul miocardic fiind relativ frecvent. Durerea coronariană este însă rară, discrepant față de frecvența mare a ischemiei miocardice. Necroza miocardică induce fibroză cicatriceală și dilatație ventriculară stângă. Leziunile vasculitice ale rinichilor produc hipertensiune secundară hiperreninemică, cu hipertrofie VS. Aritmii diverse, cel mai frecvent supraventriculare (fibrilație și flutter atrial), sunt întâlnite la majoritatea bolnavilor.

Pericardita este cel mai adesea secundară uremiei sau rupturii în sacul pericardic a unor anevrisme de la bifurcația coronarelor mari epicardice cu fenomene de tamponadă cardiacă. Inflamația pericardică propriu-zisă este rareori cauză de pericardită.

Leziuni endocardice sau valvulare nu apar decât prin mecanism subvalvular, odată cu implicarea în zone de necroză a mușchilor papilari.

Cel mai frecvent tip de afectare cardiacă în PAN este însă insuficiența cardiacă, asociată sau nu cu hipertensiune arterială, de obicei severă.

Tratament. Boala netratată are prognostic fatal, evoluând fie fulminant, fie progresiv cu pusee de acutizare; supraviețuirea la bolnavii netratați este de cca 13% la 5 ani de la diagnostic. Tratamentul medicamentos se face cu asocierea de prednison (1 mg/kgc/zi) și ciclofosfamidă (2 mg/kgc/zi) sau azatioprină, cu supraviețuire pe termen lung remarcabilă (90%); tratamentul cortizonic simplu poate crește supraviețuirea la 5 ani la 40%.

Decesul de cauză cardio-vasculară, în special prin insuficiență cardiacă sau infarct miocardic acut, este abia pe locul trei, după insuficiența renală, perforațiile gastro-intestinale sau hemoragiile digestive superioare.

ANGEITA GRANULOMATOASĂ ALERGICĂ CHURG-STRAUSS

Boala este o vasculită granulomatoasă multisistemică afectând predominant arterele pulmonare. Anatomopatologic boala se caracterizează prin formarea de granuloame intra- sau extravasculare asociate cu infiltrate cu eozinofile, ce reflectă eozinofilia sanguină marcată, ce o diferențiază de PAN. Clinic, pe lângă afectarea vasculitică apare o formă severă de astm bronșic.

Leziunile vasculitice sunt asemănătoare celor din PAN, de care se deosebesc numai prin afectarea predominantă a plămânului și prin eozinofilia sistemică și tisulară; aparatul cardiovascular, pielea, rinichii, tubul digestiv sau sistemul nervos central pot fi afectate ca și în PAN.

Diagnosticul de certitudine se face prin biopsie din zone arteriale de obicei superficiale ce apar clinic afectate.

Afectarea cardiacă. Deși afectarea pulmonară poate domina tabloul clinic, leziunile cardiace pot fi cauză de suferință clinică: poate apărea *suferință coronariană ischemică*, chiar infarct miocardic acut, o *formă nespecifică de miocardită* cu insuficiență cardiacă severă sau *afectare pericardică* (de tip exsudativ sau constrictiv). Bolnavii ce au sindrom hiper-eozinofilic și boală cu evoluție îndelungată pot dezvolta o formă de *cardiomiopatie restrictivă* asemănătoare cu endocardită fibroplastică Loeffler.

Tratament. Boala necesită asocierea de imunosupresoare (ciclofosfamidă sau azatioprină) la tratamentul cortizonic, dacă acesta izolat nu determină ameliorarea suferinței pulmonare. Supraviețuirea la 5 ani la bolnavii tratați este similară cu cea din PAN.

VASCULITELE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Vasculitele prin hipersensibilizare sau vasculitele leucocitoclastice sunt un grup eterogen de afecțiuni inflamatorii ale pereților vasculari ce apar după expunerea la antigene exogene diferite (medicamente, agenți infecțioşi etc.) sau endogene (ex. antigene tumorale, imunoglobuline proprii etc.). În majoritatea cazurilor nu se poate identifica însă nici un factor declanşator. Sunt cele mai frecvente forme clinice de vasculite, afectând predominant vasele mici, venulele postcapilare, şi mai puțin arteriolele şi capilarele.

Mecanismul patogenic de producere a vasculitelor leucocitoclastice este depunerea de complexe imune la nivelul peretelui vascular cu activarea consecutivă a complementului şi eliberarea de factori chemotactici pentru neutrofile.

Uneori vasculitele leucocitoclastice sunt manifestări inaugurale ale unor alte boli sistemice (de ex. LES, purpură reumatoidă Henoch-Schönlein, crioglobulinemie sau endocardită infecțioasă).

Afectarea cardiacă. Interesarea cardiacă în cadrul vasculitelor prin hipersensibilizare este reprezentată de *pericardita exsudativă,* uneori hemoragică, fără revărsat pericardic abundent. Pericardita nu apare izolată, ci se produce în cadrul afectării sistemice: purpură cutanată, artralgii-artrită, glomerulonefrită etc.

Tratament. Vasculitele leucocitoclastice beneficiază de tratament cortizonic, indicat în formele severe de boală cu afectarea funcției renale, afectare neurologică, sau purpură cutanată extensivă. Pericardita are evoluție paralelă cu cea a leziunilor cutanate şi nu reprezintă o indicație absolută pentru tratament steroidic.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener (GW) este o vasculită necrotizantă granulomatoasă caracterizată prin afectarea căilor respiratorii superioare (nazofaringe, sinusuri paranazale) şi a arborelui bronşic asociate cu glomerulonefrită necrotizantă focală. Pot exista leziuni vasculitice şi în alte organe sau sisteme, interesând peretele arterelor mici şi venelor.

Cauza bolii este necunoscută; se presupune că reprezintă o reacție alergică la un antigen inhalator neidentificat. În producerea modificărilor patologice ar fi implicată asocierea hipersensibilității celulare cu depunere de complexe imune la nivelul peretelui vascular.

Diagnosticul de certitudine se face histopatologic prin biopsie pulmonară şi identificarea vasculitei granulomatoase necrotice.

Afectarea cardiacă. Implicarea cordului în procesul vasculitic din GW este rară, complicațiile cardiace ale bolii fiind neobişnuite, tabloul clinic fiind dominat de afectarea respiratorie şi de cea a rinichiului.

Leziunile cardiace pot consta în interesarea pericardului sau/şi a miocardului. Au fost descrise cazuri sporadice de pericardită constrictivă, blocuri atrioventriculare şi tahiaritmii variate. Boala coronariană poate duce la infarcte miocardice.

Tratament. Afectarea cardiacă din granulomatoza Wegener, de altfel foarte rară, nu are un tratament specific. Este necesar tratamentul bolii de bază cu ciclofosfamidă 2 mg/kgc/zi până la inducerea remisiei, continuându-se pe durata unui an, cu doze mai mici, în funcţie de menţinerea remisiunii şi de reacţiile adverse hematologice sau urinare. Azatioprina poate fi o alternativă de tratament la bolnavii care nu tolerează ciclofosfamida. La începutul tratamentului se asociază pentru o lună prednison 1 mg/kgc/zi, care apoi se întrerupe.

Prognosticul bolii tratate astfel este foarte bun, obţinându-se remisiuni pe termen lung la peste 90% din cazuri.

BOALA KAWASAKI

Boala Kawasaki sau sindromul limfadeno-cutaneomucos este o vasculită sistemică de cauză neprecizată (presupusă infecţioasă), ce apare la copii sub 5 ani (peste 80% din cazuri).

Boala are evoluţie trifazică, cu o fază acută febrilă ce durează cca 14 zile (cu conjunctivită, iridociclită, adenopatie laterocervicală şi enantem orofaringian, precum şi exantem scarlatiniform), o fază subacută, de asemenea de cca 2 săptămâni (cu artralgii şi artrită) şi o fază de convalescenţă de cca 2 luni.

Afectarea cardiacă. Leziunile cardiace apar la peste 50% dintre bolnavi şi constau în leziuni coronariene trombotice şi anevrisme ale vaselor mari subepicardice ce se pot produce după ce boala acută s-a remis, la luni sau ani după vindecarea fazei iniţiale. Vasculita coronară a fost demonstrată angiografic la 20% dintre bolnavi.

Pericardul sau miocardul pot fi în egală măsură interesate (ex. miocardite acute cu cardiomegalie şi insuficienţă cardiacă).

Mortalitatea, cu o incidenţă de cca 2,8% este de cauză exclusiv coronariană.

Tratament. Aspirina în doze mari (4–6 g/zi) reprezintă tratamentul de elecţie al bolii Kawasaki. Aspirina este indicată şi pentru profilaxia trombozelor coronariene după episodul acut al bolii. Corticosteroizii sunt contraindicaţi, datorită creşterii incidenţei infarctului miocardic la bolnavii trataţi cu prednison.

DETERMINĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

Dr. ANA MARIA VLĂDĂREANU, dr. D. VINEREANU

Bolile hematologice, ca de altfel şi cele endocrine şi cele autoimune, au de obicei evoluţie sistemică, îmbrăcând patologii de organ foarte variate, implicând modificări complexe şi afectând aparatul cardiovascular într-o mare diversitate.

I. ANEMIILE ŞI APARATUL CARDIOVASCULAR

Modificările aparatului cardiovascular în anemii sunt complexe. Ele se pot clasifica în:

1. modificări adaptative ale aparatului cardiovascular, în cadrul mecanismelor compensatorii în anemii;
2. manifestări cardiovasculare, clinice şi de explorare, în anemii;
3. precipitarea sau declanşarea de novo a cardiopatiei ischemice;
4. insuficienţa cardiacă şi anemiile;
5. determinări specifice în forme particulare de anemii.

1. MODIFICĂRI ADAPTATIVE CARDIOVASCULARE ÎN ANEMII

Scăderea capacităţii de transport a oxigenului împreună cu consecinţa ei directă – hipoxia tisulară – antrenează o serie de mecanisme adaptative din partea aparatului cardiovascular (tabelul I). Ele sunt complexe şi vizează atât

cordul (în cadrul mecanismelor adaptative centrale), cât şi circulaţia sângelui (în cadrul mecanismelor adaptative periferice). În afara mecanismelor cardiovasculare, adaptarea în anemii mai cunoaşte modificări la nivelul hematiilor (creşterea producţiei de 2,3 DPG, cu scăderea afinităţii Hb pentru oxigen, facilitând disocierea oxihemoglobinei la ţesuturi) şi la nivel tisular, prin modificarea enzimelor ciclului respirator.

TABELUL I

Mecanisme compensatorii în anemii

Centrale
Creşterea debitului cardiac
Periferice
Scăderea vâscozităţii sângelui
Scăderea rezistenţei vasculare periferice
Redistribuţia circulaţiei sângelui
La nivelul eritrocitului
Creşterea producţie de 2,3 DPG
Creşterea P50 şi scăderea afinităţii hemoglobinei
La nivel tisular
Modificări ale enzimelor respiratorii

Ansamblul modificărilor cardiace şi circulatorii în anemii alcătuiesc un exemplu tipic de sindrom hiperkinetic. El se defineşte prin creşterea debitului cardiac (DC) astfel încât indexul cardiac de repaus este mai mare de 4.

Creşterea DC în anemii este cel mai important mecanism de adaptare central. El se realizează atât prin creşterea volumului-bătaie cât şi prin creşterea frecvenţei cardiace.

Până la valori ale hemoglobinei (Hb) de 7–8 grame, creşterea DC este minimă, pentru ca sub aceste valori creşterea de debit să fie foarte importantă, putând să ajungă chiar la nivele de 4–5 ori mai mari decât în condiţiile bazale. Creşterea DC se face direct proporţional cu scăderea Hb.

Mecanismele compensatorii acţionează eficient pe cordul indemn şi fără o patologie vasculară asociată; aici compensarea funcţionează optimal până la valori foarte mici ale Hb. Odată însă ce anemia este severă, de lungă durată, sau în prezenţa unei patologii cardiace de fond, compensarea devine ineficientă şi apar fenomene de decompensare cardiacă.

Fiziopatologia creşterii DC. Principalul factor implicat în creşterea DC în anemii este scăderea postsarcinii ventriculare. Aceasta se realizează prin:

– scăderea rezistenţei vasculare periferice produsă atât prin hipoxie locală cu vasodilataţie consecutivă, cât şi prin efectul stimulării beta-adrenergice reflexe;

– scăderea vâscozităţii sanguine ca urmare a anemiei. În anemiile cu vâscozitate sanguină crescută (mielomul multiplu, anemia falciforma) scăderea postsarcinii se face doar pe baza primului mecanism şi, ca urmare, DC creşte puţin în raport cu severitatea anemiei.

Scăderea postsarcinii antrenează creşterea DC prin reflexe simpatice beta-adrenergice cu creşterea inotropismului şi tahicardie consecutivă.

Un factor secundar implicat în creşterea DC este reprezentat de creşterea presarcinii ventriculare, în unele tipuri de anemii. Aceasta se realizează prin: reflexe simpatice venoconstrictoare activate de scăderea pastsarcinii şi probabil de hipoxia tisulară; scăderea vâscozităţii sângelui (favorizând circulaţia venoasă) şi inconstant prin creşterea volemiei (anemii hemolitice, anemii asociate prin hipersplenism şi cu măduvă intens regenerativă şi activă). Volemia este însă normală sau mai puţin scăzută în anemiile cronice severe şi evident scăzută în anemiile acute posthemoragice.

Redistribuirea de flux este un important mecanism compensator periferic în anemii. Ea realizează orientarea preferenţială a sângelui spre teritoriile de importanţă vitală şi „oxigendependente" (circulaţia coronariană, cerebrală, musculară), cu privarea teritoriilor de „secundă importanţă" şi cu necesar de oxigen mic (circulaţia cutanată, mezenterică, renală). Are loc, astfel, creşterea fluxului coronarian, cerebral şi muscular cu vasoconstricţie cutanată şi renală în anemiile cronice şi cu vasoconstricţie mezenterică în anemiile acute.

Redistribuţia de flux are la bază reflexe simpatice cu punct de plecare tisular declanşate de hipoxie, precum şi mecanisme de autoreglare locală.

2. MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE, CLINICE ŞI DE EXPLORARE, ÎN ANEMII

În lipsa unei patologii cardiace de fond, apariţia simpatologiei cardiace marchează o anumită gravitate a anemiei. Ea include oboseală, dispnee şi fatigabilitate de efort, palpitaţii la efort sau la repaus, dureri precordiale anginoase.

La examenul clinic se remarcă existenţa semnelor sindromului hiperkinetic: ritm tahicardic, zgomote cardiace întărite (cel mai frecvent zgomotul I), apariţia zgomotelor III şi IV fiziologice. Deşi cel mai frecvent suflurile cardiace din anemii au caractere funcţionale şi sunt sistolice, rareori pot fi şi diastolice (mezodiastolice sau presistolice, apicale, aortice şi pulmonare).

Semnele periferice ale sindromului hiperkinetic anemic pot fi uneori pe primul plan: creşterea TA maxime (prin creşterea DC) şi scăderea TA minime (prin scăderea rezistenţei vasculare periferice); creşterea tensiunii diferenţiale şi a presiunii pulsului (puls amplu şi tahicardic). În anemiile severe şi de lungă durată semnele periferice sunt asemănătoare celor din insuficienţa aortică.

În anemiile severe pot apărea edeme periferice, uşor de confundat cu cele din insuficienţa cardiacă, mai ales dacă pacienţii sunt tahicardici şi au sufluri cardiace. Ele trebuie diferenţiate pe baza examenului clinic general şi cardiovascular, şi se datoresc în principal hipoproteinemiei relative şi creşterii permeabilităţii capilare secundare hipoxiei.

Explorarea non invazivă cardiovasculară în anemii, rareori necesară, furnizează elemente nespecifice sau caracteristice sindromului hiperkinetic. Electrocardiograma este de regulă normală, cu ritm sinual uneori tahicardic, în afara unei patologii cardiace de bază. În anemiile severe, cu Hb mai mică de 40% pot apărea complexe microvoltate, subdenivelări nespecifice ale segmentului ST şi/sau aplatizări sau negativări ale undei T. Ecocardiograma este de asemenea normală, cu hiperkinezie ventriculară şi absenţa dilataţiilor cavitare.

Nu există un tratament specific al sindromului hiperkinetic din anemii. El se corectează odată cu tratamentul eficient al anemiei şi nu reprezintă o indicaţie pentru tratament substitutiv cu sânge sau masă eritrocitară.

3. CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ŞI ANEMIILE

Anemiile constituie *factori precipitanţi sau declanşatori în diverse forme de cardiopatie ischemică.* Manifestările coronariene pot apărea *de novo,* la persoane fără patologie coronară anterioară, sau mai frecvent la coronarieni cunoscuţi. Se pot astfel întâlni: angina *de novo,* angina stabilă (de efort), angina instabilă, aritmii variate (atribuite ischemiei în afara altor cauze cunoscute), infarct acut de miocard (adesea non Q) şi chiar insuficienţă cardiacă congestivă de origine ischemică.

Mecanismul general al ischemiei miocardice în anemii este reprezentat de dezechilibrul dintre aportul scăzut de O_2 (prin anemie şi posibil şi printr-un factor coronar) şi creşterea necesarului de O_2, secundară creşterii DC şi tahicardiei. Ischemia miocardică – clinic manifestată sau asimptomatică – este foarte probabil prezentă numai la persoanele care au o ateroscleroză coronară semnificativă.

Apariţia anginei pectorale sau agravarea sa, ca şi accentuarea semnelor electrocardiografice de ischemie miocardică, impun tratamentul de urgenţă al anemiei, cu indicaţie de tratament substitutiv cu sânge sau de elecţie cu masă eritrocitară. Medicaţia specifică antiischemică are eficienţă mică.

4. INSUFICIENŢA CARDIACĂ ŞI ANEMIILE

Ca şi pentru cardiopatia ischemică, *anemiile pot fi factori precipitanţi, agravanţi* sau *declanşanţi ai insuficienţei cardiace,* mai ales în condiţiile unei cardiopatii preexistente. Posibilii factori implicaţi în apariţia sau agravarea disfuncţiei cardiace sunt: hipoxia miocardică prelungită cu ischemie miocardică difuză consecutivă; tahicardia şi consecinţele sale asupra perfuziei miocardice şi umplerii ventriculare; creşterea DC; prezenţa unei disfuncţii ventriculare preexistente, consecinţa unei suferinţe valvulare, coronariene, hipertensive sau prin cardiomiopatie; influenţele betastimulării excesive şi prelungite etc.

Apariţia insuficienţei cardiace în anemii pe cord indemn este o eventualitate rară, descrisă doar în câteva situaţii etiologice: la sugarii cu anemii severe (Hb de 4 g); la anemicii de la tropice; la bolnavii cu anemii severe (Hb sub 5 g) de lungă durată ca urmare a modificărilor organice miocardice. Din punct de vedere hemodinamic, acest tip de insuficienţă cardiacă evoluează cu DC crescut, dilataţia cardiacă globală, moderată hipertrofie excentrică şi cu raport normal între grosimea peretelui ventricular şi cavitatea ventriculară.

Eventualitatea frecventă întâlnită în practică este aceea în care anemia agravează o insuficienţă cardiacă preexistentă sau face manifestă clinic o disfuncţie ventriculară, anterior asimptomatică. Decompensarea cardiacă se întâmplă de obicei la valori de Hb de 5–7 g, în funcţie de tolerabilitatea hemodinamică şi de tipul cardiopatiei. Din punct de vedere hemodinamic, insuficienţa cardiacă evoluează cu DC scăzut, normal sau foarte puţin crescut, funcţie de nivelul de bază. DC va fi oricum mai mare decât al bolnavilor cu funcţie cardiacă similară la valori normale ale hemoglobinei, dar va fi scăzut faţă de cifrele anterioare decompensării bolnavului anemic. Timpul de circulaţie este scăzut sau normal, iar decompensarea este de la început biventriculară.

Clinica insuficienței cardiace rezultă în mare din suprapunerea tabloului clinic al insuficienței cardiace congestive și a sindromului hiperkinetic anemic: simptome și semne de congestie venoasă pulmonară și/sau sistemică; cardiomegalie; prezența galopului protodiastolic pe fond de tahicardie sinusală; sufluri de regurgitație. Explorările cardiace non invazive evidențiază de regulă cardiomegalie, disfuncție cardiacă, cel mai frecvent sistolică și elementele unei eventuale patologii cardiace subiacente.

O problemă specială o reprezintă *tratamentul insuficienței cardiace* asociată unei anemii. El începe obligatoriu cu corecția anemiei prin tratament substitutiv cu sânge sau produse de sânge. Transfuzarea bolnavului cardiac anemic trebuie să se facă de elecție cu masă eritrocitară, 250–500 ml/ în 3–4 ore, evitându-se supraîncărcarea volemică prin perfuzare rapidă sau sânge integral; este indicat să se asocieze totdeauna un tratament diuretic (40 mg furosemid i.v. la câteva ore după transfuzie).

În cazul insuficienței cardiace cu sindrom hiperkinetic anemic, pe primul plan terapeutic se află administrarea diureticelor; vasodilatatoarele sunt contraindicate, iar medicația digitalică nu are indicație. În insuficiența cardiacă congestivă comună, la o persoană cu anemie, tratamentul insuficienței cardiace este cel convențional, cu grija corectării factorilor care induc anemia.

5. DETERMINĂRI SPECIFICE ÎN FORME PARTICULARE DE ANEMII

A. **Anemia posthemoragică acută** reprezintă prototipul anemiei prost tolerată hemodinamic. Efectele ei cardiovasculare sunt determinate de doi factori: pierderea acută de sânge cu hipovolemie rapid instalată și anemie acută cu hipoxie tisulară importantă. Pe primul plan clinic apar semnele deficitului volemic, instalate în raport cu volumul de sânge pierdut. După refacerea spontană și/sau terapeutică a volumului sanguin circulant apar semnele clinice ale sindromului cardiovascular anemic.

Tratamentul decompensării hemodinamice din anemia posthemoragică acută este centrat pe corecția rapidă a deficitului volemic și a anemiei și pe oprirea sângerării active. Nu există măsuri hemodinamice specifice.

B. **Anemiile megaloblastice** reprezintă prototipul anemiilor relativ bine tolerate hemodinamic până la valori mici sau foarte mici ale Hb. Toleranța relativ bună trebuie corelată cu instalarea lentă a anemiei.

La persoane peste 60 de ani, cu sau fără cardiopatie de bază, pot apărea însă manifestări anginoase sau de insuficiență cardiacă congestivă. Prezența lor poate constitui o indicație de transfuzie de sânge (de preferat masă eritrocitară), până când valorile Hb ajung la 6–7 g/dl și manifestările clinice cardiace se remit.

C. **Anemiile hemolitice. Drepanocitoza** (siclemia sau anemia falciformă) deși are o incidență redusă pe arealul țării noastre, reprezintă tipul de anemie hemolitică care induce orice complicații cardiovasculare, importante ca frecvență și prognostic.

Clinica drepanocitozei este dominată de fenomenul de siclizare ce are loc în microcirculație, cu consecințele lui imediate: anemie hemolitică severă și ocluzie vasculară acută. Fenomenele ocluzive domină tabloul clinic, sunt dra-

matice şi potenţial recurente, evoluează cu ischemie şi/sau infarctizare în aval şi reprezintă principala cauză a mortalităţii şi morbidităţii.

Complicaţiile cardiovasculare ale drepanocitozei rezultă din combinarea efectelor anemiei cronice, ocluziilor microvasculare severe şi în teritorii multiple şi hemosiderozei cardiace.

1. *Infarctul pulmonar* este o manifestare frecventă. El poate fi produs, mai frecvent, printr-o tromboză „in situ" secundară ocluziei vasculare prin staza hematiilor şi mai rar prin embolizări de la nivelul unei tromboze venoase profunde sau de la nivelul măduvei osoase.

Manifestările clinice ale infarctului pulmonar pot fi tipice sau atipice. Suprainfecţia secundară a infarctului este mai frecventă decât de obicei şi este favorizată de leziunile vasculare pulmonare şi hipoxia locală.

La pacienţii cu siclemie poate apărea un sindrom toracic acut care asociază febră, dureri toracice, tahicardie, leziune infiltrativă pulmonară (greu de diferenţiat radiologic între infarct pulmonar şi pneumonită), leucocitoză, scăderea bruscă a hemoglobinei, trombocitoză.Starea generală este mai sever alterată decât în infarctul pulmonar şi mortalitatea poate atinge 10%.

2. Bolnavii cu drepanocitoză pot dezvolta în timp *hipertensiune pulmonară cronică şi cord pulmonar cronic.* Constituirea acestora rezultă din amputarea patului vascular pulmonar prin leziuni obstructive arteriolare pulmonare (favorizate de fenomenul de siclizare). Infarctele pulmonare repetitive şi infecţiile pulmonare pot juca un rol favorabil în producerea hipertensiunii pulmonare cronice.

3. *Infarctul miocardic acut* din drepanocitoză apare ca urmare a crizelor de siclizare vaso-ocluzive ce afectează teritoriul coronarian. Sunt interesate cu predilecţie arterele coronare mici (intramiocardice), unde fenomenele de *sludging* eritrocitar sunt cele mai pregnante. Din punct de vedere fiziopatologic se produce ischemie miocardică printr-o cascadă de evenimente locale: tromboză-hipoxie-sclizare-tromboză. Siclizarea eritrocitelor duce la eliberarea tromboplastinei, urmată de activarea trombocitelor şi a coagulării locale.

Infarctul miocardic din drepanocitoză este relativ limitat, cu aspect de infarct non Q.

Tratamentul infarctului constă în primul rând în tratamentul crizelor de siclizare (oxigenoterapie, combaterea şocului hemolitic). Anticoagularea are efecte limitate.

4. *Hemosideroza cardiacă,* cu toate consecinţele sale, reprezintă o complicaţie precoce a drepanocitozei.

5. Bolnavii cu drepanocitoză fac *crize hipertensive,* adesea simptomatice. Ele se asociază cu creşteri tranzitorii ale ARP, datorită „*sludging*-ului" reversibil al eritrocitelor în microcirculaţia renală.

6. *Insuficienţa cardiacă* apare adesea în evoluţia drepanocitozei (chiar din copilărie). La producerea insuficienţei cardiace participă: anemia cronică, hemosideroza miocardică, ischemia miocardică prin afectarea coronarelor intramiocardice, eventual hipertensiunea pulmonară cronică.

Tabloul clinic este de obicei al unei cardiomiopatii dilatative, cu anemie cronică şi disfuncţie miocardică progresivă.

Sindroamele talasemice. Din grupul relativ heterogen al talasemiilor, talasemia majoră (anemia Cooley) determină complicaţii cardiace importante.

1. *Hemosideroza cardiacă* reprezintă principala cauză de deces la pacienţii cu anemie Cooley politransfuzaţi. Ea apare relativ precoce, la vârstă mică (în primii ani de viaţă) şi devine simptomatică, ca insuficienţă cardiacă congestivă şi/sau aritmii recurente, din a doua decadă de viaţă. Din momentul apariţiei simptomatologiei cardiace, talasemicii mai trăiesc foarte puţin (câteva luni).

La dezvoltarea hemocromatozei cardiace concură transfuziile multiple pentru corectarea anemiei, absorbţia intestinală crescută a fierului – secundară anemiei hemolitice cronice, precum şi eritropoeza ineficientă.

În talasemia major cu transfuzii repetate, tratamentul chelator al fierului este obligator; el poate preveni şi chiar stopa depozitarea cardiacă a fierului. Odată cu introducerea precoce a tratamentului chelator, durata de viaţă a talasemicilor a fost prelungită până în decada a 3-a şi chiar a 4-a de viaţă.

2. *Pericardita acută* este o complicaţie pe care o dezvoltă aproape jumătate dintre talasemici. Ea apare după prima decadă de viaţă, este autolimitată, are tendinţă la recurenţă. Tabloul clinic este al unei pericardite lichidiene cu cantitate variabilă de lichid; poate evolua cu tamponadă cardiacă.

Etiologia pericarditei pare legată de depozitele pericardice de fier; la copii trebuie căutată etiologia reumatismală.

3. *Insuficienţa cardiacă* apare în talasemia majoră, ca urmare a hemosiderozei cardiace şi anemiei cronice. Insuficienţa cardiacă congestivă odată instalată devine refractară la terapia convenţională. Având în vedere gravitatea acestei complicaţii, este necesară diagnosticarea disfuncţiei ventriculare asimptomatice la talasemici, prin folosirea metodelor non invazive (ecocardiografie, ventriculografie izotopică).

În talasemia minor sau alte anemii hemolitice cronice (de ex. sferocitoza ereditară), complicaţiile cardiace sunt rare. Aceste afecţiuni hematologice pot prezenta asociat şi o tară hemocromatozică.

Hemosideroza cardiacă poate apărea în anemii cronice, în cadrul hemosiderozei sistemice. În afara drepanocitozei şi talesemiei major, mai pot cauza hemosideroză cardiacă: sindroamele mielodisplazice, anemiile refractare, anemiile aplastice, anemiile dializaţilor uremici, atransferinemia ereditară sau, foarte rar, *porfiria cutanea tarda*.

II. MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE DIN LIMFOAMELE MALIGNE ŞI LEUCEMIILE LIMFATICE CRONICE

Îmbracă forme anatomoclinice complexe, unele fiind specifice (determinările infiltrative miocardice, pericardice, endocardita trombotică nebacteriană), altele fiind nespecifice, date de anemie, tulburări hidroelectrolitice, imunodepresia generală şi, desigur, postterapie.

1. **Determinările infiltrative miocardice** sunt descoperite de obicei la examenul necropsic. Ele sunt multiple, coexistă cu alte determinări infiltrative în alte organe şi frecvent cu infiltrare pericardică. Afectează cu predilecţie cordul drept, ca de altfel şi tumorile cardice primitive, fapt explicat prin faptul că 75% din fluxul coronarian se reîntoarce la cordul drept.

Clinic, modificările infiltrative miocardice din limfoproliferările maligne, produc tulburări nespecifice, şi sunt greu de diagnosticat. Ele pot determina

tahicardie sinusală, aritmii sau tulburări de conducere neexplicate, insuficienţă cardiacă refractară sau moarte subită. Compresia coronariană extrinsecă se poate exprima prin dureri coronariene sau/şi modificări ECG ischemice; apariţia undelor Q în precordiale la bolnavii cu leucoză limfatică cronică sugerează determinări infiltrative miocardice leucemice.

Diagnosticul afectărilor miocardice infiltrative se face prin scintigrafie miocardică (defecte parcelare la scintigrafia de perfuzie), prin BEM şi prin excluderea altor afecţiuni.

2. **Determinările pericardice** pot îmbrăca mai multe forme. Pe primul loc ca importanţă se află determinările infiltrative.

Determinările infiltrative pericardice şi miocardice din limfoame şi leucemii sunt răspunzătoare de aproximativ 15% din totalul metastazelor cardiace; aproximativ 5–10% din bolnavii cu Hodgkin dezvoltă infiltrări pericardice la debut. În limfoamele non hodgkiniene şi în leucemii, frecvenţa lor de apariţie este mai mică.

Determinările infiltrative pericardice se realizează prin mecanism hematogen sau limfogen. Pericardul poate fi infiltrat şi îngroşat difuz sau leziunile pot fi nodulare.

Din punct de vedere *clinic,* determinările infiltrative pericardice pot realiza următoarele aspecte: a) pericardită uscată fibrinoasă; b) pericardită exsudativă cu citologie pozitivă; c) pericardită hemoragică, care poate evolua până la tablou de tamponadă cardiacă; d) pericardită constrictivă cu insuficienţă cardiacă hipodiastolică.

Pericardita hemoragică cu tablou de tamponadă cardiacă acută sau subacută poate fi modalitatea de debut clinic în boala Hodgkin, limfoamele limfoblastice, limfomul Burkitt şi în leucemii acute.

În afara determinărilor de tip infiltrativ, pericardul mai poate fi sediul: pericarditei secundare radioterapiei, pericarditei exsudative din sindromul cav superior (se însoţeşte şi de revărsate pleurale), unei pericardite infecţioase pe fond de imunodepresie şi pericarditei chiloase (în cazul obstrucţiei canalului toracic).

Evoluţia determinărilor pericardice specifice din bolile limfoproliferative netratate este spre tamponadă cardiacă sau pericardită constrictivă.

Diagnosticul se face cu metodele convenţionale de diagnostic (radiologie, electrocardiografie, ecocardiografie). Examenul citologic al lichidului pericardic arată o citologie tumorală pozitivă în aproximativ 85% din cazuri. Adesea pericardiocenteza, cu evacuarea lichidului pericardic, reprezintă o soluţie de urgenţă, înaintea realizării unei intervenţii chirurgicale (fereastră pericardo-pleurală).

3. **Endocardita trombotică nebacteriană** – complicaţie rară – are o incidenţă mai mare la bolnavii neoplazici hematologici, în special cu boală Hodgkin, comparativ cu populaţia de bază.

Anatomopatologic se caracterizează prin prezenţa unor vegetaţii relativ caracteristice: bogat fibrinoase, sterile, mai mici decât vegetaţiile tipice din endocardita infecţioasă (cu dimensiune de 1–5 mm), şi cu tendinţă crescută la embolizare. Sunt afectate în special valva aortică şi mitrală, dar se pot localiza

şi la nivelul pulmonarei şi tricuspidei. Vegetaţiile, unice sau multiple, au dispunere preferenţială pe marginea liberă a valvelor.

Mecanismul lor de producere este neclar: imunologic – prin formare de complexe imune trombogene induse de limfom, ce se depun la nivel valvular sau non imunologic – prin tromboza endocardului valvular infiltrat limfomatos. Vegetaţii endocardice nebacteriene pot apărea şi la bolnavii cu stări de hipercoagulabilitate, cu tromboze migratorii sau chiar cu CID.

Diagnosticul endocarditei trombotice nebacteriene este sugerat de asocierea embolii periferice, sufluri valvulare variabile fără febră sau leucocitoză şi se confirmă ecografic (dacă vegetaţiile au dimensiuni mai mari de 5 mm). Nu există tratament specific, antiagregantele şi anticoagulantele nedemonstrându-şi eficacitatea. Vegetaţiile din endocardita nebacterină pot servi ca situs de implantare pentru endocardita bacteriană.

4. **Sindroamele compresive.** *Limfoproliferările maligne* debutează frecvent pe plan clinic cu sindroame compresive de tip cav superior – datorat adenopatiilor mediastinale, cav inferior datorat adenopatiilor retroperitoneale sau chiar cu edeme localizate (de exemplu limfedem drept sau stâng). Acestea produc, adesea concomitent, revărsate lichidiene pleurale şi/sau pericardice.

Limfoamele timice primitive sau secundare debutează adesea cu sindrom mediastinal frust de mediastin superior, cu sufluri vasculare percepute pe hemitoracele anterior şi posterior, impunând diagnosticul diferenţial cu anomalii vasculare congenitale şi cu tumori vasculare. În majoritatea cazurilor, în afara examenului clinic şi hematologic, TC este metoda care tranşează diagnosticul pozitiv.

5. **Limfoamele primitive cardiace** sunt extrem de rare (sub 1% din totalitatea limfoamelor). Din punct de vedere anatomopatologic, infiltrarea limfomatoasă poate lua aspect nodular sau difuz, iar din punct de vedere clinic poate realiza tablou clinic de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau de insuficienţă cardiacă restrictivă.

Limfoamele cardiace răspund relativ bine la tratamentele chimio- şi radioterapice combinate.

6. **În cadrul determinărilor nespecifice** din limfoproliferările cronice, trebuie menţionate cele secundare anemiei, tulburărilor hidroelectrolitice, disglobulinemiilor, amiloidozei, tratamentului chimio-radioterapic, sindromului de liză tumoral. Sindromul de liză tumoral complică tratamentul proliferărilor cu rată mare de dedublare dar sensibile la chimioterapie (cum este limfomul Burkitt). Tulburările din sindromul de liză tumoral asociază hiperuricemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie şi hiperpotasemie severă.

Determinările cardiace din limfoamele maligne sunt rareori singulare, ele se întâlnesc în contextul altor determinări sau manifestări din limfoproliferări: determinări pulmonare, determinări renale cu insuficienţă renală, sindrom hemoragipar, sindrom infecţios, diateză tromboembolică.

Diagnosticul lor necesită o colaborare perfectă între hematolog şi cardiolog, care trebuie să stabilească în acelaşi timp şi orientarea terapeutică cea mai adecvată.

Manifestările clinice ale determinărilor cardiace din limfoproliferările cronice
(adaptat după E. Braunwald)

Determinări pericardice
Pericardită exsudativă, hemoragică, metastaze pericardice
Tamponadă pericardică
Sindrom cav superior
Aritmii
Tahiaritmii supraventriculare
Sincopă carotidiană
Bloc atrioventricular
Cardiomegalie şi insuficienţă cardiacă congestivă
Sufluri cardiace neexplicate
Hipotensiune neexplicată
Şoc cardiogen
Infarct acut de miocard
Endocardită bacteriană şi non bacteriană

III. DETERMINĂRI CARDIACE DIN LEUCEMIILE ACUTE

Afectarea cardiacă este frecventă în leucemiile acute. În linii mari determinările cardiace sunt similare celor din limfoproliferările cronice, cu unele particularităţi:

– sindromul anemic este mult mai frecvent ca apariţie şi mai important ca severitate, astfel încât manifestările cardiace anemice pot fi pe prim plan clinic cardiac;

– sindromul hemoragipar, complicaţie frecventă a leucemiilor acute, amplifică severitatea anemiei şi poate furniza patologii cardiovasculare specifice: hemopericard, infarct miocardic, determinări miocardice hemoragice;

– determinările infiltrative pericardice şi miocardice au incidenţă relativ crescută şi sunt similare cu cele din limfoproliferări. Foarte des sunt cauza tulburărilor de ritm şi de conducere neexplicate, mergând până la FV şi bloc AV. Pericardita hemoragică cu tamponadă cardiacă poate reprezenta modalitate de debut şi în leucozele acute.

– Sunt relativ caracteristice determinările endocardice de tip infiltrativ (inclusiv endocardita trombotică non bacteriană) asociate cu tromboze intracavitare.

– Complicaţiile infecţioase, bine cunoscute în evoluţia leucozelor acute, pot afecta cordul într-o multitudine de forme anatomoclinice: pericardită tuberculoasă sau fungică, endocardită bacteriană acută, endocardită fungică etc.

– Modificările electrolitice (legate în special de metabolismul potasiului), produse de boală sau de tratament, pot induce tulburări specifice. Hiperpotasemiile pot complica terapiile inductive citoreductoare şi pot avea efecte fatale proaritmogene. Hipokaliemiile sunt şi ele frecvente şi pot atinge nivele mici, cu severitate extremă, mai ales în formele de leucemii acute mielomonocitare (M_4) şi mielocitare (M_5). Monocitele conţin lizozim şi muraminidaze

intracelulare, iar eliberarea lor extracelulară, ca urmare a terapiilor citoreductoare, are o toxicitate renală extremă. Apare un sindrom de tub distal cu pierderi masive de K prin urină şi ulterior tulburări cardiace prin hipokaliemie.

IV. DETERMINĂRI CARDIOVASCULARE ÎN POLICITEMII

Policitemia Vera (PV) reprezintă o formă de sindrom mieloproliferativ caracterizat prin creşterea masei eritrocitare, a volumului sanguin şi a vâscozităţii sângelui. Ca urmare, pot apărea manifestări cardiovasculare legate de creşterea volumului sanguin, a vâscozităţii sângelui şi posibilităţilor de constituire a trombozelor vasculare.

1. **Hipertensiunea arterială** însoţeşte aprox. 50% din cazurile de PV, fiind secundară creşterii de DC (creşterea volemiei) şi creşterii rezistenţei vasculare periferice (prin hipervâscozitate?). Ea evoluează ca o HTA volum dependentă, cu normalizare după reducerea volumului sanguin prin flebotomii.

După Wintrobe, HTA în policitemie, ar trebui să orienteze diagnosticul spre o etiologie secundară a poliglobulinei.

Adesea însă, HTA din PV, se comportă ca o HTA esenţială, descoperită odată sau înaintea PV şi care se normalizează după flebotomii.

2. **Insuficienţa cardiacă** este rareori produsă de policitemie; boala hematologică poate constitui însă un factor precipitant sau agravant al unei disfuncţii cardiace anterioare.

Policitemia vera poate realiza însă un sindrom circulator hiperkinetic, în care DC este crescut (creşterea presarcinii prin volum sanguin excesiv) deşi postsarcina este şi ea crescută.

3. **Patologia vasculară** poate fi proeminentă în PV, condiţionată de HTA, sindromul de hipervâscozitate şi de accidentele trombotice şi hemoragice (datorate agregabilităţii plachetare alterate şi trombocitozei).

Se pot întâlni astfel tablouri clinice variate:

– *accentuarea manifestărilor aterosclerotice,* în special în teritoriul coronarian (creşterea incidenţei crizelor anginoase), carotidian (accidente cerebrale tranzitorii) şi în teritoriul arterelor membrelor (claudicaţie, dureri de repaus);

– *apariţia fenomenelor de hipervâscozitate,* cu tablou clinic predominent neurologic;

– *complicaţii trombotice* (arteriale sau venoase), unele din ele cu aspect de „tromboze primitive": infarct miocardic acut, accidente cerebrale trombotice, obstrucţie arterială acută, tromboză venoasă profundă, tromboembolism pulmonar etc.;

– *accidente hemoragice,* afectând în special teritoriul digestiv.

Tratamentul manifestărilor cardiovasculare în PV vizează în principal tratamentul etiopatologic al bolii, cu scăderea hematocritului sub 50% (40% după unii autori). Profilaxia accidentelor trombotice cu antiagregante plachetare trebuie făcută cu prudenţă, medicaţia putând creşte riscul complicaţiilor hemoragice.

V. DETERMINĂRI CARDIACE DIN MIELOMUL MULTIPLU ŞI CELELALTE GAMAPATII MONOCLONALE

Complicaţiile cardiovasculare din mielomul multiplu sunt de obicei expresia unei forme severe de boală şi cu evoluţie prelungită. Ele pot îmbrăca mai multe forme clinice:

1. **Amiloidoza cardiacă** este o complicaţie relativ frecventă în cadrul amiloidozei sistemice din mielomul multiplu (amiloidoza sistemică complică evoluţia a peste 10% din cazurile de mielom multiplu). Amiloidoza cardiacă se poate manifesta prin aritmii şi tulburări de conducere, cardiomiopatie dilatativă sau restrictivă, insuficienţă cardiacă congestivă (vezi Capitolul „Amiloidoza cardiacă").

2. **Sindroamele de hipervâscozitate** cu expresie clinică polimorfă, se întâlnesc relativ frecvent în mielomul multiplu. Ele includ:

– *manifestări vasculare multiple* produse prin agregarea vasculară: fenomene vasoocluzive, fenomene neurologice centrale (cefalee, vertij, somnolenţă, stupoare, comă), polineuropatii. Ele se corelează direct cu vâscozitatea sângelui determinată in vitro;

– *manifestări vasculare hemoragipare* influenţate atât de hipervâscozitate cât şi de interacţiunea macroglobulinelor cu componentele hemostazei normale. Pe primul plan ca importanţă se află accidentul vascular cerebral hemoragic;

– *precipitarea insuficienţei cardiace,* favorizată de hipervâscozitate, hipervolemie, creşterea rezistenţei vasculare periferice, anemie.

3. **Sindroame cardiace hiperkinetice** se întâlnesc mai ales în asociere cu determinări osoase osteolitice extensive. Baza fiziopatologică ar reprezenta-o existenţa şuturilor arterio-venoase (sindrom pseudo Paget) sau a unor substanţe secretate de plasmocite cu implicare cardiovasculară netă.

VI. REACŢII ADVERSE CARDIACE ALE TRATAMENTULUI BOLILOR HEMATOLOGICE

Odată cu introducerea schemelor agresive de tratament în practica hematologică, reacţiile adverse la nivel cardiovascular au devenit una din marile probleme ale practicienilor. Reacţiile adverse sunt centrate de reacţiile adverse ale radioterapiei şi cele ale chimioterapiei. Folosirea noilor metode terapeutice (transplantul medular, anticorpii monoclonali) a generat o nouă patologie cu implicaţii cardiovasculare.

A. **Reacţiile adverse ale radioterapiei.** Deşi cordul este considerat organul cel mai puţin radiosensibil din torace, radioterapia de voltaj mare folosită în iradierea „în manta" a limfoamelor Hodgkiniene şi non Hodgkiniene poate genera o patologie cardiacă relativ complexă. Apariţia acesteia depinde de: doza totală şi fracţională de iradiere, de volumul de cord iradiat, precum şi de folosirea concomitentă sau prealabilă a chimioterapiei, în particular a adriamicinei.

Iradierea cordului poate realiza mai multe forme anatomoclinice.

1. *Pericardita de iradiere* complică evoluția a 10–15% din cazurile de boală Hodgkin iradiate mediastinal, cu o doză de minimum 4 000 rads. Pericardita apare în timpul tratamentului, sau mai frecvent la interval de săptămâni, luni sau ani de la efectuarea iradierii (incidența maximă la 5–9 luni). Manifestările clinice ale pericarditei sunt polimorfe, descriindu-se forme complet asimptomatice, forme cu tablou de pericardită acută uscată sau exsudativă cu evoluție autolimitată, forme cu tamponadă cardiacă d'emblée, forme cu evoluție trenantă, cu constricție pericardică cronică și pericardită constrictivă (vezi Capitolul „Pericardite").

2. *Afectarea miocardului și a endocardului* se produce rar, mai ales la bolnavii la care s-a administrat și adriamicină. Evoluează în general cu fibroză endomiocardică și cardiomiopatie restrictivă, cu modificări electrocardiografice nespecifice, aritmii și/sau tulburări de conducere, modificări parcelare de dinamică ventriculară evidențiabile scintigrafic sau ecografic, cu posibile insuficiențe valvulare organice (mitrale prin fibroza mușchilor papilar și aortice prin leziune valvulară). Apariția unor sufluri noi în timpul tratamentului radioterapic trebuie să ridice suspiciunea afectării endomiocardice.

3. *Boala coronariană* secundară tratamentului radioterapic reprezintă în practică o eventualitate foarte rară. Ea este răspunzătoare de cazurile de infarct acut de miocard survenind la tineri, pe coronare indemne și apărând la interval variabil de timp de la radioterapie (între 6 și 12 ani). Leziunea histopatologică este distinctă de placa aterosclerotică, fiind predominent fibroasă (fibroza extensivă a mediei, adventicei și intimei, lipsită practic de depozite lipidice) și afectând preferențial porțiunile proximale ale coronarelor.

Leziunile obstructive postradioterapice necesită sancțiune chirurgicală.

4. *Pancardita de iradiere,* semnalată în tratate, este în mod excepțional întâlnită în practică; are o evoluție severă.

TABELUL III

Reacțiile cardiovasculare adverse ale radioterapiei

1. Pericardita – acută – datorată necrozei de iradiere
   – acută uscată
   – acută exsudativă
   – sub acută exsudativ-constrictivă
   – constrictivă
2. Fibroza endomiocardică: – cardiomiopatie de tip restrictiv
   – valvulopatii mitrale și aortice
   – tulburări de conducere
3. Pancardita de iradiere
4. Obstrucția coronariană și carotidiană:
   – infarct acut de miocard
   – accident vascular cerebral

B. **Reacțiile adverse ale chimioterapiei.** 1. Chimioterapicele folosite în oncoterapia hematologică afectează cu predilecție miocardul, fiind răspunzătoare de *miocardite toxice* (vezi Capitolul „Miocardite"). Clasică este toxicitatea cardiacă a antraciclinelor (adriamicina și daunorubicina), principala reacție adversă care le limitează folosirea à la long în schemele chimioterapeutice.

Toxicitatea la adriamicină poate îmbrăca două forme anatomoclinice: 1) *miocardita acută non doză dependentă*, care este în general autolimitată, ca efect de primă doză; poate evolua relativ benignă sau grav, cu moarte subită; 2) *cardiomiopatia cronică doză dependentă*, cu tablou de insuficiență cardiacă congestivă. Riscul de a dezvolta toxicitatea cardiacă este crescut în prezența a cel puțin unuia din următorii factori: vârsta mai mare de 70 de ani, asocierea cu radioterapie, sau folosirea concomitentă și de ciclofosfamidă și de mitomicină.

2. În afara miocarditelor toxice, drogurile chimioterapeutice mai pot fi răspunzătoare de:

– *pericardite acute* (ciclofosfamida) sau pericardite acute sau cronice (citosarul);

– *fibroză endomiocardică* (busulfanul);

– *spasm coronarian* (5-fluorouracilul) sau *ischemie miocardică difuză* (bleomicina, vincristina, etoposidul, cisplatinul);

– *hipertensiunea pulmonară* secundară fibrozei pulmonare (busulfanul).

C. **Reacții adverse ale noilor terapii hematologice.** Transplantul de măduvă osoasă impune combinarea iradierii corporeale totale cu doze mari de chimioterapice. Complicațiile cardiace sunt relativ frecvente și rezultă din asocierea celor două terapii, cu fondul de imunosupresie.

Interferonul în doze mari poate da rar cardiomiopatie dilatativă, iar în doze mici, o serie de reacții cardiovasculare alergice.

Interleukina 2 recombinată poate determina ischemie miocardică imediat după administrare.

CAPITOLUL XXXII

BOLILE ENDOCRINE ŞI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

Prof. dr. L. GHERASIM, dr. D. VINEREANU

Relaţiile între glandele endocrine şi aparatul cardiovascular sunt multiple şi complexe. Hormonii secretaţi sau prehormonii participă în condiţii fiziologice la reglarea cardiovasculară, fie singuri, fie în corelaţie cu sistemul vegetativ. În procesele de creştere şi morfogeneză la nivelul aparatului cardiovascular sunt implicaţi unii hormoni (hormonii tiroidieni, hipofizari etc.).

În condiţiile unor endocrinopatii survin adesea sindroame cardiovasculare variate, a căror cauză reală nu este totdeauna uşor de identificat. Hipertensiunea sau mai rar hipotensiunea arterială, sindromul hiperkinetic, aritmii variate, ateroscleroza precoce, cardiomiopatiile sunt numai o parte din aspectele patologice pe care le pot induce bolile endocrine. Sub aspect general, endocrinopatiile pot produce manifestări cardiovasculare funcţionale sau/şi organice. Cunoaşterea lor este esenţială pentru prognostic şi tratament.

BOLILE HIPOFIZEI

Hipofizia anterioară secretă cel puţin şapte hormoni. Patru dintre aceştia (ACTH, TSH, FSH şi LH) determină indirect efecte biologice prin afectarea secreţiei glandelor „ţintă" (corticosuprarenale, tiroida, gonadele). Alterarea secreţiei altor doi hormoni (MSH şi prolactina) nu determină efecte cardiovasculare. Excesul de hormon de creştere (GH) reprezintă singura endocrinopatie a hipofizei anterioare asociată cu manifestări cardiovasculare notabile.

ACROMEGALIA

Acromegalia este afecțiunea endocrină rezultată din excesul de GH, survenit la adult. În cea mai mare parte se datorează unui adenom hipofizar și rar este secundară producerii ectopice de GH și SRH (hormon hipotalamic ce stimulează secreția de GH), ca de exemplu în tumori bronșice sau pancreatice.

Tabloul clinic, biochimic și hormonal al acromegaliei este destul de tipic. Pentru patologia cardiovasculară sunt mai importante modificările metabolice caracterizate prin insulinorezistență și hiperlipidemie. Insulinorezistența determină scăderea toleranței la glucoză (la 50% din pacienți) și se asociază cu hiperinsulinism. La aproximativ 10% din persoanele cu acromegalie apare o formă de diabet zaharat secundar, „diabet somatotrop". Hiperlipidemia însă este relativ rară, fiind mai degrabă o complicație metabolică a „diabetului somatotrop" decât a excesului de GH.

MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE

Acromegalia se însoțește (factor determinant sau contribuitor) în mod special cu: 1) hipertensiune arterială; 2) ateroscleroză precoce; 3) cardiomegalie; 4) cardiomiopatie acromegalică.

Hipertensiunea arterială reprezintă cea mai frecventă manifestare cardiovasculară a acromegaliei (15–50%). Este de obicei ușoară, rareori complicată și răspunde la tratament antihipertensiv. S-a găsit o corelație pozitivă între concentrația serică a GH, vârsta pacientului și vechimea bolii.

Mecanismele HTA în acromegalie sunt incerte, dar sunt implicate retenția hidrosalină, secundară unui efect direct al GH și creșterea răspunsului vasoconstrictor la angiotensină II. Sodiul total și volumele de lichid extracelular și plasmatic sunt crescute, iar sistemul renină-angiotensină-aldosteron este de obicei supresat.

Tratamentul HTA este cel convențional, răspunsul terapeutic fiind foarte bun la restricția sodică și diuretice.

Ateroscleroza este mai frecventă și mai precoce la pacienții acromegalici; ea se datorează în principal HTA asociate și tulburărilor metabolice din cadrul bolii (scăderea toleranței la glucoză, hiperinsulinism, hiperlipidemie). Incidența manifestărilor coronariene este mai mare în acromegalie.

Cardiomegalia este prezentă aproape la toți pacienții cu acromegalie. Ea este de obicei asimptomatică și este prezentă și la persoanele fără HTA. Cardiomegalia se recunoaște mai precis ecocardiografic, evidențiindu-se uneori o hipertrofie asimetrică a septului interventricular care impune diagnosticul diferențial cu cardiomiopatia hipertrofică.

Cardiomiopatia acromegalică constituie *forma cea mai severă a afectării cardiace în acromegalie.* Ea asociază cardiomegalie și semne de disfuncție ventriculară (la explorarea neinvazivă și eventual clinic), până la insuficiență cardiacă congestivă (aproximativ 10% din cazuri). Hipertensiunea arterială și manifestările de boală coronariană sunt de regulă absente.

Cardiomiopatia are aspect predominant hipertrofic, la examenul ecocardiografic. Anomaliile electrocardiografice sunt de tipul HVS sau blocului de ramură stângă; pot apărea tulburări de ritm supraventriculare şi/sau ventriculare.

Mecanismele de producere ale cardiomiopatiei acromegalice sunt probabil multiple; trebuie luate în considerare: 1) creşterea sintezei proteice miocardice ca urmare directă a acţiunii GH (organomegalie); 2) fibroza interstiţială focală datorată probabil efectului stimulant al GH pe sinteza de colagen; 3) miocardita limfocitară (mecanism necunoscut); 4) HTA şi ateroscleroza coronară din acromegalie; 5) boala vaselor mici coronare secundară probabil creşterii grosimii peretului vascular prin efectul GH.

Tratamentul manifestărilor cardiovasculare din acromegalie presupune în primul rând tratamentul activ al endocrinopatiei (radioterapie, tratament chirurgical, farmacologic). Hipertensiunea arterială, aritmiile şi insuficienţa cardiacă trebuie tratate prin mijloace convenţionale.

BOLILE TIROIDEI

HIPERTIROIDISMUL

Hipertiroidismul defineşte un sindrom datorat excesului de hormoni tiroidieni – T_3, T_4 (tiroxina) sau a ambilor. *Unii autori preferă termenul generic de tireotoxicoză* pentru sindromul clinic şi biochimic rezultat din excesul de hormoni tiroidieni, păstrând termenul de hipertiroidism numai pentru acele condiţii în care hiperfuncţia tiroidiană conduce la tireotoxicoză (boala Graves, guşă basedowiană, guşă multinodulară toxică, adenomul toxic tiroidian, excesul de TSH, hipertiroidia indusă de iod, sindroame paraneoplazice cu secreţie de substanţe TSH-like). În altă categorie de afecţiuni – tiroidite, neoplasm tiroidian, – există tireotoxicoză – dar funcţia tiroidiană, reflectată în RAIU (thyroid radioactive iodine uptake) este scăzută. Mulţi autori folosesc termenii de hipertiroidism şi tireotoxicoză cu acelaşi înţeles.

Hormonii tiroidieni în exces determină efecte cardiace şi vasculare. Acestea rezultă din creşterea nevoilor metabolice ale ţesuturilor (hipermetabolism, creşterea nevoilor periferice de oxigen etc.) şi din acţiunea directă a hormonilor tiroidieni sau modulată de sistemul nervos simpatic, asupra aparatului cardiovascular.

La nivelul inimii, hormonii tiroidieni în exces produc creşterea contractilităţii, automatismului şi posibil a excitabilităţii atriale.

Creşterea contractilităţii miocardice se datorează unor mecanisme directe şi indirecte. Direct, hormonii tiroidieni determină creşterea sintezei şi modificarea structurii miozinei, precum şi creşterea calciului intracelular. Concomitent cu creşterea sintezei miozinei creşte şi capacitatea contractilă a acesteia, ca urmare a stimulării sintezei izoenzimei V_1, cu activitate ATP-azică rapidă (hipercontractilă) şi scăderea sintezei izoenzimei V_3 cu activitate ATP-azică lentă (hipocontractilă). Creşterea calciului intracelular se datorează, probabil, creşterii numărului canalelor lente de calciu. Indirect, prin fenomenul de *„up regulation"* a beta-receptorilor cardiaci, hormonii tiroidieni acţionează inotrop pozitiv prin intermediul catecolaminelor.

Automatismul este, de asemenea, crescut în tireotoxicoză. Aceasta se datorează unui efect direct – de modificare a proprietăților electrofiziologice ale nodului sinusal (crește panta depolarizării lente diastolice și se scurtează durata potențialului de acțiune), precum și unui efect indirect, de creștere a sensibilității beta-receptorilor sinusali la stimulii catecolaminici.

Creșterea excitabilității atriale se datorează, probabil, unor mecanisme similare, care acționează pe celulele atriale.

La nivelul vaselor periferice, hormonii tiroidieni determină vasodilatație, în special cutanată și musculară, cu scăderea consecutivă a rezistenței vasculare periferice totale.

MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE

Manifestările cardiovasculare ale tireotoxicozei pot fi *funcționale* (sindromul hiperkinetic) și *organicizate* (cardiotireoza sau cardiopatia tiroidiană).

Sindromul hiperkinetic din tireotoxicoză este tipic. Pacienții au palpitații, tahicardie și un grad de dispnee sau fatigabilitate. De regulă sunt prezente manifestări generale de hipertiroidism.

Din punct de vedere cardiovascular există o tahicardie sinusală persistentă, inclusiv în somn, labilă, și care crește disproporționat la efort sau emoții. Pulsul este rapid, amplu, tensiunea arterială sistolică ușor crescută, iar tensiunea diastolică scăzută. Examenul cordului arată zgomote cardiace accentuate (atât la vârf cât și la focarul pulmonarei), uneori prezența zgomotului III și sufluri sistolice funcționale. Examenul electrocardiografic nu arată modificări semnificative, în afara tahicardiei, iar ecocardiograma este normală, dar cu un cord hiperkinetic, cu FE crescută.

Mecanismul sindromului hiperkinetic este legat de efectul excesului de hormoni tiroidieni asupra metabolismului tisular și asupra aparatului cardiovascular (creșterea contractilității și frecvenței cardiace, scăderea postsarcinii, prin vasodilatație).

Tratamentul sindromului hiperkinetic se face cu betablocante, care scad frecvența cardiacă și elimină palpitațiile și fatigabilitatea caracteristică.

Cardiotireoza (cardiopatia tiroidiană) include tulburările de ritm, insuficiența cardiacă și angina pectorală, apărute la o persoană cu tireotoxicoză.

Tulburările de ritm sunt o manifestare comună în tireotoxicoză; ele sunt aproape exclusiv de tip supraventricular.

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie din tireotoxicoză (15–25%); la 1/2 din pacienți ea este prezentă în absența oricărui antecedent de cardiopatie. Din ansamblul FA, fără cauză dovedită, aproximativ 10% se datoresc tireotoxicozei. FA în hipertiroidism este de regulă acută și repetitivă, dar după câteva episoade devine permanentă. Caracteristic este ritmul ventricular rapid, rezistența la tratamentul digitalic și conversia ușoară la ritm sinusal după tratarea eficientă a tireotoxicozei. Complicațiile specifice FA (tromboembolismul, insuficiența cardiacă) sunt foarte rare, în absența unei cardiopatii preexistente.

Flutterul atrial, de obicei cu răspuns 2/1 și tahicardia paroxistică supraventriculară sunt relativ rare în tireotoxicoză.

Mecanismul tahiaritmiilor atriale din tireotoxicoză rezultă din creşterea excitabilităţii atriale; răspunsul ventricular rapid se datorează fenomenului de *„up regulation"* de la nivelul beta-receptorilor joncţionali.

Tratamentul FA este deficil atât timp cât nu se tratează eficient tireotoxicoza. De aceea, conversia la ritm sinusal se încearcă – cu rezultate mediocre, numai în cazuri de tahiaritmie excesivă, cu manifestări de insuficienţă cardiacă sau angină pectorală. În celelalte cazuri, până la corectarea tireotoxicozei, se încearcă controlul frecvenţei ventriculare cu digitalice şi beta-blocante. Majoritatea pacienţilor se convertesc spontan în ritm sinusal, în câteva săptămâni după realizarea eutiroidiei.

Insuficienţa cardiacă. De obicei, tireotoxicoza determină decompensarea unei cardiopatii latente (ignorate) sau manifeste, şi în mod excepţional poate produce o insuficienţă cardiacă pe un cord anterior strict normal. În consecinţă, insuficienţa cardiacă este mai frecventă la vârste înaintate (la care există o cardiopatie ischemică nedureroasă ignorată sau o valvulopatie degenerativă) şi la persoane cu cardiopatii cunoscute.

Clinic, insuficienţa cardiacă din tireotoxicoză are anumite particularităţi:

– existenţa unor elemente de sindrom hiperkinetic, cu extremităţi calde, puls amplu, TA diferenţială crescută, instabilitatea ritmului cardiac;

– decompensarea cardiacă este de obicei globală, de la început;

– edemele sunt excesive în raport cu gradul insuficienţei cardiace, probabil datorită efectului asociat, de retenţie hidrosalină al hormonilor tiroidieni;

– rezistenţa la tratamentul convenţional, în special în ceea ce priveşte controlul frecvenţei cardiace.

Tratamentul insuficienţei cardiace din tireotoxicoză are de asemenea elemente particulare. Există o rezistenţă la dozele convenţionale de digitalice, ca urmare atât a unui efect local, de scădere a sensibilităţii miocardice, cât şi a unui efect sistemic de creştere a volumului de distribuţie. De aceea, prima măsură în tratamentul insuficienţei cardiace din tireotoxicoză este corectarea tireotoxicozei (administrarea de iod, propiltiouracil, tratament chirurgical etc.). Este indicat, în mod particular, tratamentul cu betoblocante, care are acţiune aditivă cu digitala crescând refractaritatea la nivel AV, ameliorând şi manifestările periferice ale tireotoxicozei. De principiu, vasodilatatoarele nu au indicaţii şi sunt ineficiente, în tireotoxicoză existând deja scăderea postsarcinii, prin efectul vasodilatator direct al hormonilor tiroidieni.

Angina pectorală în tireotoxicoză apare de obicei la pacienţi cu o cardiopatie ischemică asimptomatică; elemente de stimulare simpatică pot duce însă la crize anginoase mai frecvente la un vechi anginos. Foarte rar, angina pectorală apare însă la pacienţi relativ tineri, cu coronare normale, posibil datorită unui mecanism vasospastic indus de hormonii tiroidieni.

Criza tireotoxică reprezintă o complicaţie acută şi gravă, ce poate surveni în cursul evoluţiei tireotoxicozei; se produce o intoxicaţie masivă şi brutală a organismului cu hormoni tiroidieni şi asociat, o insuficienţă suprarenală acută relativă, datorită degradării excesive a cortizolului – care depăşeşte posibilităţile secretorii ale corticosuprarenalei.

Manifestările generale ale crizei tireotoxice sunt caracteristice: iritabilitate extremă – agitație, delir sau comă, febră, tahicardie, vărsături și diaree. Manifestările cardiovasculare sunt severe și constau din tulburări de ritm severe și greu de controlat terapeutic și HTA severă, urmată rapid de colaps.

Pe lângă tratamentul specific al tireotoxicozei și insuficienței suprarenale acute, manifestările cardiovasculare răspund favorabil la beta-blocante intravenos.

HIPOTIROIDISMUL

Hipotiroidismul (mai corect insuficiența tiroidiană) reprezintă expresia clinică a insuficienței biosintezei hormonilor tiroidieni, a transportului și/sau a recepției acestora. Sub aspect hormonal există o scădere a nivelurilor serice ale T_3 și T_4 și valori variabile ale TSH, în raport cu tipul de hipotiroidism.

Din punct de vedere etiopatogenic insuficiența tiroidiană poate fi:

a) *primară: congenitală*, cu gușă (cretinism) sau fără gușă (aplazie sau disgenezie tiroidiană) și *dobândită*, cu gușă (distrofic endemică tireopată, hipotiroidism indus terapeutic sau prin tumori, infecții sau tiroidite autoimune) și fără gușă (tiroidectomie, atrofie autoimună);

b) *secundară:* prin deficit de TRH și/sau TSH;

c) *periferică:* prin tulburări de transport și/sau de utilizare periferică.

Lipsa hormonilor tiroidieni determină efecte cardiovasculare opuse celor din tireotoxicoză. Ele rezultă din descreșterea nevoilor metabolice tisulare și astfel a nevoilor circulatorii și din efectul direct pe miocard a deficitului hormonal. Hipotiroidismul se asociază cu scăderea indicilor de contractilitate și a automatismului. Scăderea contractilității se datorează, în mod direct, reducerii raportului izoenzimelor V_1/V_3 și a calciului intracelular, iar indirect scăderii numărului beta-receptorilor. Intervin de asemenea modificări histologice miocardice cu edem miofibrilar, pierderea striațiilor și fibroză interstițială, alături de infiltrarea miocardică cu edem mucoid. Sub aspect circulator există o scădere a volumului plasmatic, o creștere a rezistenței periferice și o descreștere a fluxului sanguin la piele, rinichi și creier.

MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE

Manifestările clinice principale ale hipotiroidismului sunt: 1) revărsatul pericardic; 2) insuficiența cardiacă; 3) ateroscleroza accelerată; 4) modificările electrocardiografice.

1) **Revărsatul pericardic** se instalează la cel puțin 1/3 din bolnavii cu mixedem (vezi capitolul „Bolile pericardului"). El se datorează creșterii permeabilității capilare și extravazării de proteine, precum și unui drenaj limfatic încetinit. Evoluția sa cronică se asociază cu acumularea de cristale de colesterol în lichid.

Revărsatul pericardic din mixedem are câteva caracteristici care, împreună cu examenul general, ajută la formularea diagnosticului: se instalează lent și este frecvent asimptomatic; lichidul pericardic este vâscos, cu aspect citrin,

bogat în colesterol; cu toată cantitatea de lichid, care poate fi importantă, fenomenele de tamponadă cardiacă sunt rare; se asociază adesea cu revărsate pleurale şi/sau ascită, realizând un tablou de anasarcă mixedematoasă.

Diagnosticul revărsatului pericardic se face uşor prin ecocardiografie, electrocardiograma furnizând, cel mai frecvent, semne nespecifice şi nerelevante.

Tratamentul cu hormoni de substituţie duce la rezoluţia revărsatului, pericardocenteza fiind necesară numai excepţional.

2) **Insuficienţa cardiacă.** Existenţa unei insuficienţe cardiace prin *cardiomiopatie mixedematoasă* este îndoielnică. Totuşi, pacienţii cu mixedem se prezintă în clinică cu cardiomegalie, dispnee, edeme, revărsate severe, modificări electrocardiografice, elemente care sugerează la un examen rapid, insuficienţa cardiacă.

Totuşi, existenţa bradicardiei sinusale, a revărsatului pericardic şi a cavităţilor cardiace normale – la examenul ecocardiografic, absenţa congestiei pulmonare radiologice, precum şi alte date de explorare neinvazivă conduc la eliminarea diagnosticului de insuficienţă cardiacă. Dacă există însă criterii de insuficienţă cardiacă la un bolnav cu hipotiroidie netă, trebuie căutate alte cauze asociate de insuficienţă cardiacă.

3) **Ateroscleroza,** şi în special ateroscleroza coronară, este de două ori mai frecventă la bolnavii cu mixedem, fiind favorizată de prezenţa hipercolesterolemiei şi hipertrigliceridemiei caracteristice deficitului hormonal. În hipotiroidism se întâlnesc mai frecvent tipurile II a şi II b de hiperlipoproteinemie, gradul dislipidemiei corelându-se direct cu severitatea hipotiroidismului.

Angina pectorală şi infarctul de miocard sunt însă rare la persoanele cu hipotiroidism, explicate prin scăderea nevoilor metabolice ale miocardului. Angina poate fi exacerbată de tratamentul cu hormoni tiroidieni, ca urmare a creşterii consumului miocardic de oxigen. Diagnosticul enzimatic al sindroamelor coronariene acute poate conduce la erori, întrucât SGOT, LDH şi CPK sunt de obicei crescute în hipotiroidism, dar izoenzimele miocardice specifice sunt normale. Mecanismul creşterilor enzimatice este neclar, dar trebuie corelat cu modificările muşchilor striaţi şi ale miocardului din mixedem, cu eliberarea de enzime şi scăderea *clearance*-ului acestora.

4) **Modificările electrocardiografice** sunt relativ frecvente şi constau în: bradicardie sinusală; scăderea amplitudinii undelor P; microvoltaj QRS; aplatizarea undei T cu prelungirea intervalului QT. Scăderea amplitudinii undelor electrocardiografice şi alte modificări morfologice se explică prin creşterea rezistenţei electrice a ţesuturilor mixedematoase (cord şi tegumente), prezenţei revărsatului pericardic şi eventual a existenţei cardiomiopatiei mixedematoase sau ischemiei miocardice.

Rareori pot apărea tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare, precum şi tulburări de conducere atrioventriculare sau intraventriculare.

Tratamentul manifestărilor cardiace de hipotiroidism presupune restaurarea şi menţinerea unei stări de eutiroidie, prin administrarea de hormoni de substituţie, în special levotiroxină în doze de 0,025 mg/zi, care se pot creşte progresiv până la 0,1 mg/zi. Doze inadecvate de hormoni tiroidieni pot precipita, în special la persoane mai vârstnice, angina pectorală, aritmiile cardiace, insuficienţa cardiacă congestivă şi chiar moartea subită.

La bolnavii anginoşi, dozele de hormoni tiroidieni trebuie administrate în cantităţi mici, eventual asociate cu beta-blocante, preferându-se acceptarea unei compensări hormonale suboptimale.

Tratamentul insuficienţei cardiace în prezenţa hipotiroidismului este dificil; el trebuie condus după principiile clasice, cu observarea administrării unor doze mai mari de digitală (răspunsul la digitală este scăzut) şi urmărirea strictă a efectelor levotiroxinei.

BOLILE PARATIROIDELOR

HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul reprezintă secreţia în exces de parathormon (PTH). El poate fi primitiv (cel mai frecvent prin adenom sau hiperplazie paratiroidiană, rar prin carcinom) sau secundar (asociat de obicei bolilor renale şi hipocalcemiilor cronice).

Hipersecreţia de PTH antrenează hipercalcemie, hipercalciurie, hipofosfatemie, hiperfosfaturie şi modificări la nivel osos, renal şi digestiv.

Efectele PTH şi ale hipercalcemiei pe aparatul cardiovascular sunt parţial cunoscute. PTH şi în special Ca^{2+} au un efect direct pe contractilitatea miocardică şi pe rezistenţa periferică (rolul Ca^{2+} în contracţia cardiacă şi pe contractilitatea fibrei netede vasculare) şi un efect indirect la nivel renal, cu posibilă nefrocalcinoză.

Manifestările cardiovasculare ale hiperparatiroidismului includ: 1) hipertensiune arterială; 2) calcificări cardiace; 3) posibil ateroscleroză accelerată şi 4) disfuncţie cardiacă.

Hipertensiunea arterială s-ar produce la 50–70% din pacienţii cu hiperparatiroidism primar şi până la 35% din alte condiţii patologice însoţite de hipercalcemie. Clinic HTA evoluează de obicei cu valori medii, controlabile prin tratament, evitându-se însă diureticele tiazidice care pot agrava hipercalcemia. TA poate reveni la valori normale după extirparea tumorii paratiroidiene, dacă nu există afectare funcţională semnificativă prin nefrocalcinoză.

Patogeneza HTA din hiperparatiroidismul primar este incertă, dar foarte probabil două mecanisme sunt principale: 1) creşterea rezistenţei vasculare periferice prin efectul Ca^{2+} pe fibra netedă musculară; 2) nefrocalcinoza, cu implicarea unor mecanisme hipertensive renale.

Calcificările cardiace sunt consecutive hipercalcemiei cronice. Calciul se depune frecvent la nivelul inelelor valvulare, foiţelor valvulare şi coronarelor, producând sau nu tulburări în raport cu locul şi amploarea depozitării. De la nivelul inelelor valvulare calcificarea se poate propaga la sistemul de conducere a inimii determinând grade variate de bloc.

Ateroscleroza este mai frecventă în hiperparatiroidism decât la persoane cu funcţie paratiroidiană normală. Este posibil ca hipercalcemia cronică să reprezinte un factor de risc aterogen.

Disfuncţia cardiacă este neobişnuită în hiperparatiroidismul primar şi excesul de PTH şi hipercalcemia nu par a avea efecte directe pe funcţia cardiacă. În hipercalcemia extremă pot apărea modificări electrocardiografice (scur-

tarea intervalului Q–T sau P–R, tulburări de conducere intraventriculare, bloc complet) sau chiar oprire cardiacă. PTH are acțiuni directe inotrop și cronotrop pozitive, mediate probabil prin creșterea eliberării de norepinefrină miocardică.

Se știe, de asemenea, că hipercalcemia favorizează complicațiile intoxicației digitalice.

HIPOPARATIROIDISMUL

Scăderea secreției de hormoni paratiroidieni nu produce manifestări cardiovasculare semnificative.

Hipocalcemia induce *modificări ECG* în parte nespecifice: prelungirea intervalului Q–T și modificări necaracteristice ale segmentului ST.

A fost descrisă o *cardiomiopatie hipocalcemică* cu aspect dilatativ; ea ar fi urmarea scăderii PTH circulant, hipocalcemiei și hipomagneziemiei. Este de obicei reversibilă sub tratamentul afecțiunii endocrine.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă *un factor de risc important pentru ateroscleroză și HTA* și *poate determina* în mod direct *neuropatie vegetativă* cardiovasculară și o formă, aproape specifică, de *cardiomiopatie. Determinările* cardiovasculare în DZ sunt, însă, *în principal vasculare* și sunt de două tipuri: *ateroscleroză extensivă și precoce,* care afectează vasele mari, în special la extremitățile inferioare, creier și vasele coronare; *microangiopatia specifică,* caracterizată de o îngroșare caracteristică a membranei bazale a capilarelor din toate țesuturile – dar mai exprimată la nivelul retinei, glomerulilor renali, vaselor coronare intramurale – însoțită sau nu de proliferare endotelială.

1. DZ este un **factor de risc aterogen** important (vezi capitolul „Aterogeneză. Factorii de risc cardiovascular"). Leziunile de ateroscleroză se dezvoltă cu cel puțin 10 ani mai devreme decât la persoanele nediabetice, apar atât în DZ tip I cât și în tipul II, sunt extensive și cresc ca incidență cu durata diabetului și vârsta pacientului. Incidența aterosclerozei subclinice sau manifeste este de cel puțin 2 ori mai mare la diabetici decât la nediabetici.

Ateroscleroza obliterantă a membrelor inferioare în DZ are unele particularități morfologice, clinice și evolutive, care au și dus la separarea „arteritei diabetice" din grupul arteriopatiilor cronice (vezi capitolul „Diabetul zaharat" și „Arteropatiile periferice").

Ateroscleroza coronară reprezintă determinarea vasculară cea mai comună și cea mai importantă din DZ. Ea se asociază adesea cu HTA și hiperlipidemie, sau cu alte elemente ale sindromului X metabolic, realizând majoritatea formelor dureroase sau nedureroase de cardiopatie ischemică.

Angina cu manifestări atipice, infarctul miocardic indolor, ischemia silențioasă sunt mai frecvente la diabetici decât la nediabetici, iar simptomatologia atipică întârzie diagnosticul bolii ischemice și contribuie la excesul de mortalitate.

Angina pectorală la diabetici, în afară de formele atipice, nu are particularități de expresie clinică și explorare. Uneori însă, ea nu este datorată unei ateroscleroze critice a arterelor coronare epicardice, ci unei afectări microvasculare. Probabilitatea de angină microvasculară trebuie evocată la diabeticii de orice vârstă și la care angiografia nu demonstrează leziuni coronare semnificative.

Infarctul miocardic la diabetici nu este numai frecvent, dar este mai sever decât la persoanele nediabetice. Forma indoloră, prezentă în special la bolnavii cu neuropatie autonomă, se poate manifesta printr-o insuficiență acută de pompă sau printr-o decompensare metabolică, ambele incomplet explicabile imediat. La persoanele cu DZ incomplet controlat terapeutic, IM evoluează, în perioada acută, cu multiple complicații, dar mai ales cu EPA, șoc cardiogen și ruptură ventriculară. Aceasta face ca rata mortalității intraspitalicești să fie aproape dublă (peste 20%) față de persoanele nediabetice cu IMA. Prognosticul pe termen mediu sau lung al diabeticilor cu infarct este de asemenea rezervat, datorită recurenței infarctului, disfuncției ventriculare mai frecvente și mortalității ridicate.

Producerea IMA are implicații metabolice importante. Stimularea simpatică excesivă, creșterea producției de catecolamine, cortizol, glucagon și scăderea secreției de insulină au drept urmare accentuarea hiperglicemiei, glicogenolizei și lipolizei, și frecvent acidocetoză diabetică. Complicațiile metabolice acute ale DZ au efecte adverse serioase asupra evoluției și tratamentului IMA.

Adesea, în IMA la nediabetici se constată o hiperglicemie tranzitorie, care este frecvent expresia unui DZ latent sau ignorat.

2. **Hipertensiunea arterială** are o mare incidență la persoanele diabetice (peste 50%), incidență care crește cu vârsta pacientului și durata DZ. DZ și HTA au un efect aterogen care se însumează, astfel încât progresia aterosclerozei se face rapid și sever. În plus, HTA crește severitatea și accelerează evoluția microangiopatiei diabetice, mai ales la nivel renal și retinian.

Mecanismele prin care DZ favorizează HTA sunt legate de nefropatia diabetică, dar și de variațiile insulinemiei. Astfel, în diabet există o rezistență tisulară la insulină, care n-ar fi prezentă la nivel renal și la nivelul sistemului nervos simpatic. La nivelul rinichilor insulina stimulează – prin mecanisme neclare – retenția hidrosalină, iar la nivelul sistemului nervos simpatic, insulina crește tonusul simpatic, ambele mecanisme determinând creșterea tensiunii arteriale.

3. **Neuropatia vegetativă cardiovasculară** apare în cadrul neuropatiei diabetice și se asociază de regulă și cu alte tipuri de complicații neuropatice. Expresia clinică a acestei neuropatii vegetative poate fi: a) creșterea pragului dureros și creșterea, implicit, a frecvenței crizelor anginoase atipice, a infarctului miocardic indolor și a episoadelor de ischemie silențioasă; b) tahicardie sinusală relativ fixă, slab influențată de stimuli fiziologici sau medicamentoși; c) hipotensiune ortostatică.

4. Existența unei **cardiomiopatii diabetice** specifice la persoane fără o boală coronară seminificativă, HTA sau alte etiologii de boală miocardică, pare în prezent un fapt unanim acceptat.

Studiile epidemiologice au arătat că frecvența insuficienței cardiace la persoanele diabetice este mai mare decât cea anticipată prin factorii de risc aterogeni. Mai mult, femeile diabetice au o incidență mai mare a insuficienței cardiace decât bărbații.

Studiile histologice au dovedit că la nivelul miocardului în DZ se găsesc leziuni tipice de microangiopatie, care pot contribui la disfuncția miocardică.

Mai caracteristică pare să fie fibroza interstițială extinsă, care cel puțin în etapele inițiale se asociază cu prezervarea morfologiei miocitelor. Acumularea de colagen în miocardul diabetic este, în principal de tip insolubil, cu reducerea fracțiunii solubile – sugerând că mecanismul de bază, rezultat al glicolizării, este cel de reducere a degradării colagenului și nu de creștere a sintezei sale. Alterarea compoziției fizice a interstițiului reprezintă determinantul principal al alterării complianței ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie diabetică. La modificările matricei extracelulare a inimii se pot asocia anomalii ale membranei miocitare și a sistemului enzimatic (Ca^{2+}– ATP-aza și Na^+, K^+– ATP-aza) precum și acumulare de lipide (acizi grași liberi), care afectează contractilitatea.

Sub raport clinic cardiomiopatia diabetică poate să fie asimptomatică (subclinică) sau simptomatică. În stadiu subclinic, diagnosticul este sugerat de existența unei disfuncții diastolice – ușoare sau medii – identificată neinvaziv (ecocardiografic), la persoane diabetice nehipertensive și fără alte cauze de descreștere a complianței VS. Cardiomiopatia avansată se manifestă prin semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă, dar criteriile de diagnostic obligă la excluderea HTA, bolii coronare sau a altor cardiomiopatii – ceea ce în clinică este destul de greu. Din punct de vedere hemodinamic, cardiomiopatia diabetică relevă o disfuncție diastolică predominantă, dar aceasta coexistă și cu funcție sistolică anormală (FE scăzută, PTDVS crescută, VTDVS minim crescut). Sub aspect clinic, mai frecvent cardiomiopatia are aspect dilatativ și foarte rar restrictiv, cu inimă de volum normal. Coexistența cu o boală ischemică coronară – în special prin afectarea microvasculară – este totdeauna posibilă.

În legătură cu **medicația cardiovasculară la pacienții diabetici** se impun câteva sublinieri. Diureticele de tipul tiazidelor, și mai puțin furosemidul, trebuie, de principiu evitate, deoarece pot agrava hiperglicemia. Terapia betablocantă trebuie exclusă în diabetul de tip I, întrucât poate potența hipoglicemia și, în același timp, masca o eventuală reacție hipoglicemică prin blocarea reacțiilor adrenergice. Pacienții hipoglicemici tratați cu propranolol pot să aibă un răspuns hipertensiv semnificativ, datorită efectelor stimulării alfa-adrenergice rămase neblocate. Retinopatia diabetică proliferativă reprezintă o contraindicație a tratamentului cu anticoagulante, din cauza riscului hemoragic. Inhibitorii enzimei de conversie scad hipertrofia cardiacă la diabeticii hipertensivi sau coronarieni, au un efect nefroprotectiv și nu interferă cu metabolismul glucozei sau lipidelor.

BOLILE CORTICOSUPRARENALEI

Reprezintă un capitol amplu al endocrinologiei și sunt legate de secreția în exces sau scăderea secreției de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și hormoni androgeni.

Corelaţia cu patologia cardiovasculară este destul de bogată, mai ales prin grupul de hormoni glucocorticoizi şi mineralocorticoizi.

HIPERCORTICISMUL

Hipercorticismul reprezintă excesul sau hipersecreţia de hormoni glucocorticoizi. *Sub aspect etiopatogenic* el poate fi:

a) *independent de ACTH* prin: tumori benigne sau maligne de corticosuprarenală (CCSR), sindromul Cushing, sau iatrogen, prin corticoterapie exogenă;

b) *dependent de ACTH* prin: leziune hipofizară secretantă de ACTH (boala Cushing); leziune hipotalamică cu hipersecreţie de CRH; hipersecreţie de CRH şi/sau ACTH ectopic (carcinom bronşic, carcinom de pancreas etc.); iatrogen, prin ACTH exogen.

Manifestările clinice ale hipercorticismului asociază mai multe sindroame, mai mult sau mai puţin aparente: sindrom adipos fasciotroncular cu eventuale vergeturi; sindrom cardiovascular; sindrom distructiv proteic masiv (osteoporoză); sindrom de virilizare (variabil); încetinirea procesului de creştere.

Hormonal, în sindromul Cushing – forma cea mai frecventă de hipercorticism – se găsesc valori excesive ale cortizolului plasmatic şi ale metaboliţilor urinari ai glucocorticoizilor (17–OH), uneori mult scăzute ale ACTH şi răspuns negativ la probele de stimulare sau inhibiţie. În hipercorticismul dependent de ACTH se evidenţiază valori bazale crescute ale ACTH, cortizolului plasmatic, 17-hidroxicorticosteroizilor urinari şi răspuns pozitiv la proba de supresie cu dexametazonă (8 mg × 2 zile).

Manifestările cardiovasculare ale hipercorticismului sunt în principal HTA şi ateroscleroza accelerată, în special coronară.

Hipertensiunea arterială (vezi şi capitolul de „HTA secundare“) se întâlneşte la 80–90% din pacienţii cu sindrom Cushing spontan, mult mai mult decât în tipul iatrogen. HTA poate fi moderată sau severă, contribuind semnificativ la morbiditatea şi mortalitatea sindromului Cushing. În hipercorticismul exogen, HTA este uşoară sau moderată şi regresează după întreruperea corticosteroizilor sau/şi tratament diuretic.

Mecanismul HTA este multiplu: expansiunea de volum, datorită excesului de cortizol ori alţi mineralocorticoizi; creşterea răspunsului muşchiului neted vascular la agenţii vasoconstrictori; creşterea producţiei de renină prin excesul de cortizol şi astfel creşterea generării de Ag II.

Ateroscleroza, în special coronariană, este accelerată în hipercorticismul de lungă durată. Mecanismele implicate sunt HTA, diabetul zaharat concomitent şi hiperlipidemia, toţi factori de risc majori.

Boala coronariană sub diversele sale forme, cardiomegalia, disfuncţia miocardică şi modificările electrocardiografice nespecifice sunt elementele clinice cardiace cel mai frecvent întâlnite în hipercorticismul endogen de lungă durată.

HIPERALDOSTERONISMUL

Hiperaldosteronismul este un sindrom asociat cu secreția de aldosteron. El poate fi *primar* (sindromul Conn) prin adenom (80%), hiperplazie (< 20%) și carcinom (< 1%) și *secundar*, în diverse condiții patologice (depleție de lichid extracelular, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă, HTA malignă etc.).

Excesul de aldosteron, împreună cu modificările biochimice subsecvente (hipokaliemie cu hiperkaliuric) produce: a) sindrom cardiovascular (HTA secundară); b) sindrom poliuric – polidipsic; c) sindrom neuromuscular; d) modificări biochimice și hormonale caracteristice. Renina plasmatică este scăzută în forma primară și hiperaldosteronism, dar crescută în forma secundară.

Manifestările cardiovasculare ale hiperaldosteronismului constau din HTA secundară și modificări ECG, datorită în principal hipokaliemiei și secundar HTA.

HTA din sindromul Conn (vezi capitolul „HTA secundare") este o manifestare cardinală a bolii; este ușoară sau moderată și rareori se însoțește de afectări ale organelor țintă. Se însoțește de hipokaliemie, hiperkaliurie, alcaloză și ARP scăzută. Diagnosticul trebuie totdeauna evocat, în prezența unei HTA cu hipokaliemie. Cauza HTA este probabil multiplă: creșterea volumului plasmatic, creșterea concentrației de sodiu în peretele arteriolar, scăderea recaptării de norepinefrină de către terminațiile neuronale din sistemul circulator.

Hipokaliemia, de obicei severă (< 3 mEq/l), produce manifestări specifice (pseudopareze, poliurie, polidipsie etc.) și modificări electrocardiografice sugestive (aplatizări ale undei T, unde U proeminente, extrasistolie).

Tratamentul de bază al hiperaldosteronismului este chirurgical, dar pentru manifestările cardiovasculare asociate trebuie observate:

– utilizarea cu maximă prudență a diureticelor care pierd potasiu, de regulă necesitând înlocuire cu spironolactonă sau alte diuretice care economisesc potasiu (amilorid, triamteren);

– folosirea digitalicelor în doze strict controlate și la indicații precise, datorită riscului de toxicitate în condiții de hipokaliemie.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ PRIMARĂ (boala Addison)

Boala Addison este o formă de insuficiență corticosuprarenală, care rezultă din distrucția progresivă adrenocorticală printr-un proces autoimun, tuberculos sau iatrogen (suprarenalectomie bilaterală). Rezultă astfel o scădere progresivă a tuturor hormonilor corticosuprarenali și un răspuns minim sau absent la stimularea cu substanțe ACTH-*like*. Sub aspect biochimic boala constituită se asociază cu hipoglicemie, hiponatremie, hipocloremie și hiperkaliemie. Hiponatremia – datorită pierderii de sodiu în urină și deplasării sale intracelulare – explică depleția de volum extracelular și accentuează hipotensiunea. Hiperkaliemia, mai puțin semnificativă sub raport clinic, rezultă din hipoaldosteronism, scăderea filtrării glomerulare și acidoză.

În afara *manifestărilor clinice clasice*, hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor, fatigabilitatea excesivă, astenia neuromusculară, pierderea în greutate și tulburările gastrointestinale, boala Addison se însoțește de hipotensiune arterială.

Hipotensiunea arterială (< 110/70 mmHg) se găsește la aproape 90% din bolnavi, este rareori severă și se accentuează în ortostatism. Sincopa se asociază adesea hipotensiunii. În cazurile severe, cordul este mic și amplitudinea pulsului mult redusă.

Modificările ECG sunt prezente la majoritatea bolnavilor. Mai frecvente sunt: aplatizări sau inversări ale undei T, prelungirea intervalului QT, bradicardia sinusală, microvoltajul. Modificările ECG secundare hipokaliemiei sunt rare. Anomaliile electrocardiografice regresează după substituție cu glucocorticoizi.

Criza addisoniană reprezintă o insuficiență corticosuprarenală acută, masivă și brutală, precedată – mai totdeauna – de accentuarea bruscă a semnelor preexistente. Manifestările cardiovasculare sunt severe și se exprimă prin triada evolutivă: hipotensiune severă – colaps – șoc. Tratamentul trebuie efectuat urgent cu cortizol i.v. (1oo mg inițial, apoi 10 mg/oră) și cu aport masiv de soluție glucozată și salină. Administrarea de vasopresoare (dopamină) este frecvent necesară.

BOLILE MEDULOSUPRARENALEI. FEOCROMOCITOMUL

Tumorile secretante de catecolamine iau naștere din medulara suprarenalei (în 90% din cazuri) sau extraadrenal, sunt de obicei benigne (90%) și pot fi unilaterale (90%) sau bilaterale (10%). În mai puțin de 10% se asociază cu un sindrom neoplazic pluriglandular, fie de tip MEN II a (sindrom Sipple), fie de tip MEN II b (sindrom neuromucos).

Majoritatea pacienților cu feocromocitom secretă mari cantități de norepinefrină și cantități normale sau ușor crescute de epinefrină; rareori secreția este predominant epinefrinică. Manifestările clinice sunt rezultatul efectelor farmacologice ale catecolaminelor, a secreției lor permanente sau intermitente și a predominanței secreției de noreprinefină sau epinefrină.

Manifestările cardiovasculare ale feocromocitomului sunt relativ variate și includ: a) hipertensiunea arterială permanentă sau cu accese paroxistice; b) hipotensiunea ortostatică; c) cardiomiopatia sau miocardita adrenergică; d) modificări electrocardiografice (vezi și capitolul „Hipertensiunea arterială secundară").

Hipertensiunea arterială permanentă, asemănătoare cu HTA esențială se întâlnește la peste 50% din bolnavii cu feocromocitom. HTA este adesea severă, progresivă și afectează organele țintă; unele particularități clinice (apariția de paroxisme tensionale sau de hipotensiune ortostatică, prezența aritmiilor neexplicative, răspunsul brusc la blocanți glanglionari etc.) sugerează diagnosticul și impun explorări țintite.

Hipertensiunea arterială paroxistică se întâlnește la aproximativ 13% din bolnavi. Manifestările clinice zgomotoase, legate de secreția episodică de catecolamine și/sau circumstanțele de apariție ale acceselor hipertensive, precum și normotensiunea în intervalul dintre paroxisme orientează explorările spre o HTA secundară.

Hipotensiunea ortostatică poate fi o manifestare sugestivă, mai ales dacă se însoțește și de manifestări legate de hipersecreția de catecolamine.

Cardiomiopatia adrenergică poate apărea la bolnavii cu feocromocitom. Ea asociază la modificările produse de HTA, anomalii structurale și biochimice miocardice rezultate din excesul de catecolamine (miocardită catecolaminică). Dintre modificările structurale sunt notate: degenerescența focală și necroze miocitare, infiltrate limfocitare, fibroză și leziuni microvasculare (îngroșarea mediei). Aproape 1/2 din pacienții care au cardiomiopatie adrenergică dezvoltă manifestări de insuficiență ventriculară stângă.

Manifestările clinice și morfopatologice ale cardiopatiei regresează după îndepărtarea tumorii.

Modificările electrocardiografice sunt frecvente și aproape nespecifice. Ele se datorează HTA, cardiomiopatiei adrenergice și cardiopatiei ischemice asociate. Mai frecvent semnalate sunt: hipertrofia ventriculară stângă, tahicardia sinusală sau alte tulburări de ritm supraventricular, inversiuni ale undei T, scurtarea intervalului PR.

Diagnosticul și tratamentul feocromocitomului impun măsuri specifice, amplu prezentate la capitolul „HTA secundară".

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOUNHOURE J. P. – Insuffisance cardiaques. Problemes actuelles – Baillière, Paris, 1988
2. BRANDENBURG R. O., FUSTER V. et al – Cardiology, Fundamentals and Practice. Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, 1987
3. BRAUNWALD E. – Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, Fourth Edition – W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
4. *** Cardiology Clinics – (Colection) anii 1991, 1992, 1993, 1994 – W. B. Saunders Company, Philadelphia
5. CHUNG K. E. – Principles of cardiac arrhythmias, Fourth Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989
6. *** Cecil Textbook of Medicine, 19th edition, Ed by Wyngaarden J. B., Smith L. H., Bennett J. C. – W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
7. DAVIDSON D. M. – Preventive Cardiology, Williams & Wilkins – Baltimore, 1991
8. Di MATTEO J., VACHERON A. – Cardiologie. Expansion Scientifique Française, Paris, 1987
9. GENEST J., KUCHEL O. et al – Hypertension, Physiopathology and Treatment, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983
10. *** – Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed by Wilson J. D., Braunwald E. et al. Twelfth Edition, Mc Graw-Hill. Inc. New–York, 1991
11. HEARSE D. J., MANNING A. S., JEANSE M.J. – Life treating Arrhythmias during ischemia and Infarction, Raven Press – New-York, 1987
12. *** Hurst's. The Heart arteries and veins, Eighth Edition, Ed. by Schlant R.C., Wayne Alexander R., Mc Graw-Hill, Inc, New–York, 1994
13. JUERGENS J. L., SPITTEL J. A. Jr. FAIRBAION J. F. – Allen–Baker-Hines Peripheral Vascular Diseases 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1980
14. JULIAN D. G., CAMM. A. J., FOX K. M., HALL R. J. C., POOLE-WILSON P.A. – Diseases of the Heart. Baillière Tindall, London, 1989
15. JUST H., HORT W. ZEIHER A. M. – Artherioscierosis. New insights into Pathogenetic Mecanisms and Prevention Spinger-Verlag, New York, 1994
16. KAPLAN M. N. – Clinical Hypertension, Fourth Edition Williams & Wilkins, Baltimore, 1986
17. LARAGH J. H., BRENNER B.N. – Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management, vol. I, II Raven Press – New-York, 1990
18. OPIE H. L. – Drugs for the Heart, Third Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1991
19. OPIE H. L. – Myocardial Protection by Calcium Antagonists. Wiley-Liss–New-York, 1994

20. *** Oxford Textbook of Medicine, 2nd edition, Ed. by Waatherhall D. J, Ledingham J. G. G., Warrell D. A. – Oxford University Press, Oxford, 1987

21. STROESCU VALENTIN – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ediția a IV-a – Editura Medicală, București, 1995

22. TEODORESCU EXARCU I. (sub red.) – Fiziologia și Fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul cardiovascular, Editura Medicală, București 1985

23. TOPOL E. J. – Textbook of Interventional Cardiology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990

24. *** Tratat de Medicină Internă, sub red R. Păun, coordonator L. Gherasim. Bolile cardiovasculare, vol. I 1988, vol. II 1989, vol. III 1993, vol. IV 1994 – Editura Medicală, București.

PARTEA a II-a

Bolile metabolice

CAPITOLUL XXXIII

DIABETUL ZAHARAT

Conf. dr. C-TIN IONESCU – TÎRGOVIŞTE

1. DEFINIŢIE, CLASIFICARE. CRITERII DE DIAGNOSTIC

Definiţie. Diabetul este un *sindrom* cuprinzând un grup heterogen de tulburări, care pot avea o etiologie diferită, dar care au în comun *hiperglicemia*, asociată cu modificări lipidice şi proteice la fel de importante.

Hiperglicemia şi modificarea secundară a celorlalte metabolisme sunt consecința unei insuficiențe *absolute* sau *relative* a secreției de insulină. Pentru acest motiv, deşi diabetul ar putea fi inclus printre bolile endocrine, manifestările sale majore sunt de ordin *metabolic*.

Dificultățile în definirea corespunzătoare a bolii provin din faptul că, în afara diabetului zaharat *clinic manifest* (hiperglicemie francă, asociată cu simptomele clasice) există etape premergătoare asiptomatice, de durată variabilă (de la câteva săptămâni la mai mulți ani). Pentru acest motiv se apreciază că la un diabetic cunoscut, mai există cel puțin unul, dacă nu doi diabetici, necunoscuți.

Clasificare şi terminologie. Terminologia şi clasificarea adoptată pentru diferitele forme de diabet s-au schimbat de-a lungul anilor, ultima, propusă de OMS, datând din anul 1985 (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea diabetului zaharat şi a altor categorii de toleranță alterată la glucoză

A. *Clasele clinice*

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat insulino-dependent
Diabetul zaharat insulino-independent
a) fără obezitate
b) cu obezitate
Diabetul zaharat asociat malnutriției
Alte tipuri de diabet asociate cu unele condiții sau sindroame: 1) boli pancreatice; 2) boli cu etiologie hormonală; 3) tulburări induse de medicamente sau substanțe chimice; 4) tulburări ale insulinei ori ale receptorilor săi; 5) unele sindroame genetice; 6) diverse.

Toleranță alterată la glucoză

a) Fără obezitate
b) Cu obezitate
c) Asociate cu unele condiții sau sindroame.

Diabetul zaharat gestațional

B. *Categoriile cu risc statistic* (persoane cu toleranță normală la glucoză, dar care au un risc crescut pentru apariția diabetului)
Tulburare prealabilă a toleranței la glucoză
Tulburare potențială a toleranței la glucoză

În tabel sunt incluse o serie de *clase clinice* şi două categorii de *risc crescut* denumite „clase cu risc statistic". Acestea din urmă permit clasificarea unor persoane care au prezentat anterior valori glicemice crescute, care ulterior au revenit la normal, precum şi o a doua categorie de persoane care prezintă un risc crescut pentru diabet. Numărul acestora este destul de important. În tabelul II sunt redate criteriile care indică persoanele cu predispoziție pentru diabetul *insulino-dependent* şi pentru *diabetul insulino-independent*.

TABELUL II

Persoanele prezentând risc crescut pentru diabet

A. **Risc crescut pentru diabetul insulino-dependent**

- predispoziție genetică: frați, surori, gemeni diabetici cu diabet insulino-dependent, mai ales cei cu *fenotip* HLA *identic;*
- prezența anticorpilor *anticelule insulare pancreatice;*
- răspuns insulinic scăzut la glucoza administrată i.v., cu amputarea fazei precoce;
- microsomia fetală (risc pentru apariția diabetului în copilărie sau la vârsta tânără).
- menarha întârziată

B. **Risc crescut pentru diabetul insulino-independent**

- rude de gradul I cu diabet insulino-independent;
- excesul *ponderal;*
- macrosomia *fetală* (risc pentru mamă);
- creșterea tranzitorie a glicemiei în *diferite condiții*, precum : sarcină; administrarea de contraceptive orale estroprogestative; tratament corticoid; tratament diuretic; agresiune biologică (de exemplu: infecții), stres fizic sau psihic

Din clasificarea indicată în tabelul I, clasele majore întâlnite în populația țării noastre sunt: *diabetul zaharat insulino-dependent* (denumit și tipul 1 de diabet), *diabetul zaharat insulino-independent* (tipul 2 de diabet) și *toleranța alterată la glucoză* (denumită anterior „diabet chimic", întrucât diagnosticul se bazează pe valorile crescute ale glicemiei înregistrate în cursul testului de toleranță orală la glucoză). Menționăm aici că nu toți pacienții prezentând toleranță alterată la glucoză evoluează către diabet zaharat clinic manifest.

Diabetul gestațional se definește ca diabetul care apare prima dată în cursul sarcinii. Gradul și severitatea hiperglicemiei în această formă de diabet variază foarte mult. După sarcină toleranța la glucoză se poate normaliza sau poate să rămână înscrisă în parametrii ce definesc toleranța alterată la glucoză. În alte cazuri, pacienta va rămâne pentru totdeauna diabetică, uneori fiind vorba de un diabet insulino-dependent (mai puțin frecvent), alteori de un diabet insulino-independent. Diabetul gestațional se întâlnește în aproximativ 3% din sarcini în țările industrializate. El poate fi sugerat de macrosomia fetală (greutatea fătului >4000 g), mortalitatea perinatală crescută sau malformațiile congenitale ale fătului. Datele noastre demonstrează că foarte ades, în aceste cazuri, există un *hiperinsulinism* net.

Diabetul zaharat din malnutriție este o formă de boală care apare în țările tropicale, la persoane tinere (sub 30 ani), cu deficit ponderal marcat, valori glicemice variabile, dar fără tendință la cetoacidoză. Aceasta din urmă poate apărea în cursul unor infecții, necesitând pentru tratament doze mari de insulină. Există mai multe forme de diabet de malnutriție, unele dintre ele legate de o patologie a receptorului insulinic.

Diabetul zaharat insulino-dependent este o formă de boală care se înregistrează în 10–15% din diabeticii din țara noastră. Ea se caracterizează printr-o insuficiență absolută de secreție insulinică, debut relativ abrupt cu

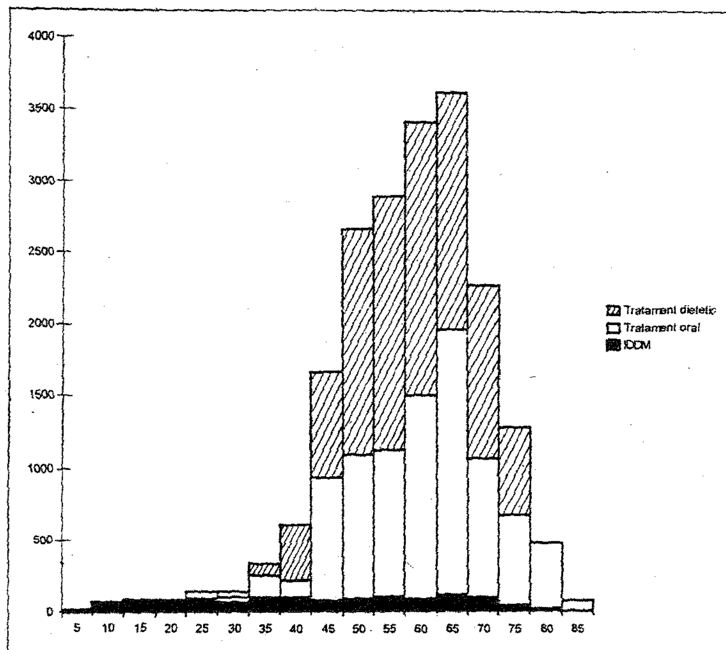


Fig. 1. – Distribuția tipurilor 1 și 2 de diabet la debutul bolii.

simptome evidente (poliurie, polidipsie, polifagie, pierdere ponderală) și tendință la cetoacidoză. Această formă de boală poate fi întâlnită la toate vârstele, dar caracterizează mai ales pacienții la care boala debutează sub 30 ani. Sub această vârstă aproape toți pacienții sunt insulino-dependenți.

De regulă, diabetul insulino-dependent se mai numește *diabet de tip 1*. Această titulatură trebuie păstrată numai pentru diabetul *primar insulino-dependent*, adică a cazurilor care necesită de la început insulino-terapie, fără de care pacientul intră în cetoacidoză. În cazuistica noastră, această categorie reprezintă numai 7% din toți diabeticii (fig. 1). În afara acestora, mai există o a doua categorie de diabet, numit *secundar insulino-dependent*, „diabet intermediar" sau „diabet 1 și 1/2" la care tratamentul insulinic este introdus după o perioadă mai scurtă (de câteva săptămâni sau luni) sau mai lungă (de câțiva ani sau zeci de ani) de tratament oral. Acești pacienți mai sunt numiți și *insulino-necesitanți*, termen prin care se evită noțiunea de „dependență" de insulină. La o parte din acești pacienți, insulinoterapia se introduce datorită nevoii obținerii unui echilibru metabolic mai bun și nu datorită cetoacidozei, care caracterizează tipul 1 de diabet. Anual, circa 1% din diabeticii inițial insulino-independenți devin insulino-dependenți.

Studiile efectuate în mai multe centre europene, inclusiv în centrul nostru, au indicat, la aceşti pacienţi (aflaţi cel mai adesea în grupa de vârstă 35–45 de ani), prezenţa unor semne clinice (deficit ponderal, de exemplu), biochimice (scăderea răspunsului insulinic), imunologice (prezenţa în ser a anticorpilor antiinsulinici sau anticelule B–pancreatice) sau genetice (prezenţa grupelor HLA diabetogene) care sugerează apartenenţa lor la tipul 1 de boală.

Diabetul zaharat insulino-independent, care se mai numeşte tipul 2 de diabet, reprezintă majoritatea pacienţilor diabetici din ţara noastră (circa 85% din cazuri). Forma tipică este cea care apare după vârsta de 40 ani, la persoane cu exces ponderal, cu o perioadă prediagnostică lungă (de ordinul lunilor sau anilor), simptomatologia de debut nezgomotoasă şi nu prezintă tendinţă la cetoacidoză. Cel puţin iniţial capacitatea secretorie β-pancreatică este bună (uneori chiar exagerată, în special la persoanele cu exces ponderal), răspunzând bine la dietă şi tratament oral. Deşi aproximativ 80% din diabeticii de tip 2 au fost sau sunt obezi în momentul diagnosticării, în 20% din cazuri excesul ponderal lipseşte (fig. 2).

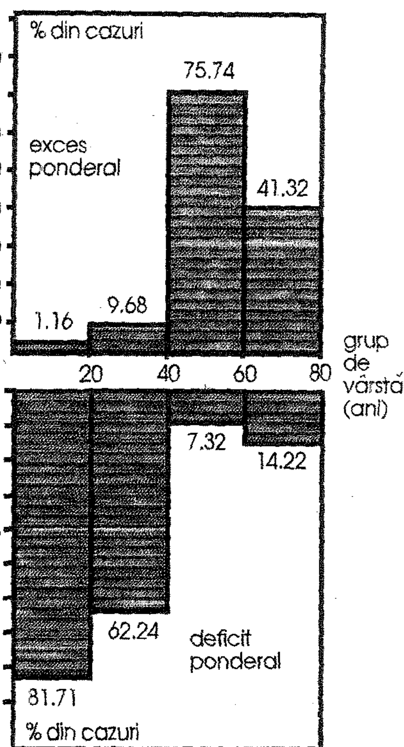


Fig. 2. – Distribuţia indicelui ponderal maxim din cursul vieţii în funcţie de vârsta de debut a diabetului. De notat că până la 40 de ani, aproape toţi diabeticii sunt insulino-dependenţi, în timp ce după 40 de ani, aproape toţi sunt insulino-independenţi.

Toleranţa alterată la glucoză (cunoscută ca IGT – „Impaired glucose tolerance“) include ceea ce odinioară se numea „diabet chimic“, termen la care s-a renunţat în mod nejustificat. În experienţa noastră, pe un lot urmărit mai mult de 15 ani, am putut constata că aproape 2/3 dintre ei au devenit, mai curând sau mai târziu, diabetici necesitând fie tratament oral, fie, mult mai rar, insulinoterapie. Aproape toţi aceşti pacienţi (inclusiv la cei care ulterior nu au evoluat către diabet clinic manifest), s-a înregistrat un grad de *hiperinsulinism*, asociat fie cu obezitate, fie cu dislipidemie şi aproape întotdeauna prezentând în timp semnele clinice sau paraclinice ale complicaţiilor cronice diabetice.

Diagnostic. Diagnosticul diabetului zaharat simptomatic nu este dificil. În anul 1912, în volumul 3 al „Tratatului de Medicină Lancereaux-Paulescu“, editat la Paris în editura Vigot, ultimul descria boala astfel:

„Ori, în absenţa secreţiei interne a pancreasului, glucoza nemaifiind asimilată, nu mai este nici depozitată sub formă de glicogen, nici consumată de către ţesuturi. Ea se acumulează în sânge (hiperglicemie), produce efecte

osmotice (deshidraratea țesuturilor, polidipsie) și, neputând fi utilizată (slăbire, azoturie, polifagie), este eliminată prin urină (glicozurie), ca o substanță străină".

La această descriere fiziopatologică – condensată și completă – a DZ nu se poate adăuga aproape nimic. Când simptomele menționate sunt prezente, glicemia depășește de regulă 200 mg/dl, glicozuria este prezentă, astfel încât diagnosticul poate fi pus în orice unitate medicală. De altfel, se consideră că o glicemie de 200 mg/dl, indiferent de condițiile de recoltare (înainte sau după masă, în cursul zilei sau în cursul nopții) este suficientă pentru a pune diagnosticul de DZ clinic manifest. Din experiența noastră, numai aproximativ o treime din cazuri prezintă simptomele caracteristice ale bolii, care conduc la efectuarea unei glicemii pe baza căreia diagnosticul este confirmat. Există numeroase situații însă, în care diagnosticul este pus datorită unei complicații cronice diabetice, fapt care certifică o evoluție anterioară îndelungată. Acești pacienți sunt descoperiți în diverse servicii de specialitate (oftamologie, neurologie, cardiologie, nefrologie, dermatologie etc) unde pacientul ajunge datorită complicațiilor cu manifestări la nivelul organelor ce fac obiectul specialităților respective.

O anamneză atentă demonstrează, aproape în toate cazurile, prezența unor simptome relativ nespecifice, precum amețeli, astenie, prurit cutanat (în special la vârstnici), care pot fi sugestive pentru diabet, dacă medicul are suficiente cunoștințe despre această boală.

Există însă numeroase cazuri în care diagnosticul de DZ nu poate fi pus decât pe baza valorilor glicemice crescute, descoperite întâmplător, la un examen de rutină, în absența oricărei simptomatologii sugestive. Iată de ce este esențial ca glicemia să facă parte din investigațiile periodice obligatorii.

Depistarea activă a bolii se poate face prin determinarea sistematică a glicemiei și glicozuriei, iar în cazurile dubioase, prin efectuarea hiperglicemiei provocate orale, după o încărcare cu 75 g de glucoză. La copii se folosește o doză de 1,75 g glucoză/kg corp, fără a depăși 75 g. De-a lungul timpului au existat mai multe tehnici de determinare a hiperglicemiei provocate orale folosind fie 100 g glucoză (în administrare unică sau cu încărcare dublă: 50 g inițial și 50 g după o jumătate de oră – metoda Duncan) cu determinarea glicemiei inițial apoi la 30, 60, 90, 120 și 180 minute. În circumstanțe speciale (urmărirea ripostei pancreatice tardive), determinările glicemice pot fi făcute până la 5 ore. Experiența acumulată în timp și costurile ridicate ale acestor probe dinamice au dus la concluzia că un diagnostic de DZ clinic manifest sau toleranță alterată la glucoză poate fi pus având valoarea glicemiei *à jeun* și cea de la 2 ore după încărcarea cu 75 g de glucoză. Criteriile de diagnostic ale acestui test, conform recomandărilor OMS din 1985, sunt redate în tabelul III. Menționăm că în aceste recomandări cantitatea de glucoză folosită este de 75 g pentru persoanele adulte și de 1,75 g/kg corp pentru copii.

Prezența glicozuriei indică de obicei o glicemie depășind *pragul renal*, situat în jurul valorii de 180 mg/dl . Trebuie totuși exclusă posibilitatea existenței unui diabet renal, întâlnit până la 1% din populație, și care nu are nici o relație etiopatogenetică cu DZ.

Glicozilarea proteinelor. Un indicator al hiperglicemiei cronice este reprezentat de proteinele glicozilate: hemoglobina glicozilată, fructozamină sau

albuminele glicozilate. Introduse în practica medicală numai în ultimele 2 decenii, determinarea hemoglobinei glicozilate a marcat unul dintre cele mai importante progrese din domeniul diabetologiei. În condiții de hiperglicemie, moleculele proteice suferă un proces de glicozilare neenzimatică, proporțional cu mărimea creșterii glicemice. Glucoza se leagă de o grupare NH_2 a moleculelor proteice, inclusiv a hemoglobinei după schema redată în fig. 3.

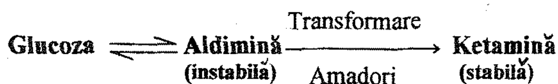
TABELUL III

Valorile diagnostice în cursul testului oral de toleranță la glucoză

	Glicemia în mmol/l (mg/dl) (enzimatică)			
	Sânge total		*Plasmă*	
	Venos	*Capilar*	*Venoasă*	*Capilară*
Diabet zaharat à jeun	≥6,7 ≥120	≥6,7 ≥120	≥7,8 ≥140	≥7,8 ≥140
după două ore	≥10 ≥180	≥11,1 ≥200	≥11,1 ≥200	≥12,1 ≥200
TAG (toleranță alterată la glucoză)				
à jeun	<6,7 <120	<6,7 <120	<7,8 <140	<7,8 <140
după două ore	6,7–10 120–180	7,8–11,1 140–200	7,8–11,1 140–200	8,9–12,2 140–220

Procesul glicozilării hemoglobinei are loc lent, dar continuu pe tot parcursul vieții eritrocitelor. În prima sa etapă, procesul este reversibil, aldimina instabilă putând trece din nou în glucoză. Sensul acestei reacții este de 60 de ori mai mare decât cel de trecere în etapa următoare, de ketamină, proces mai lent, dar ireversibil.

Hemoglobina glicozilată cuprinde mai multe subfracțiuni denumite A1a, A1b, A1c corespunzând ritmului lor de migrare cromatografică. În condiții de *normoglicemie*, fracțiunile Hb A1a-b reprezintă circa 2%, iar fracțiunea A1c circa 5–6% din hemoglobina totală. Valoarea normală a hemoglobinei A (care



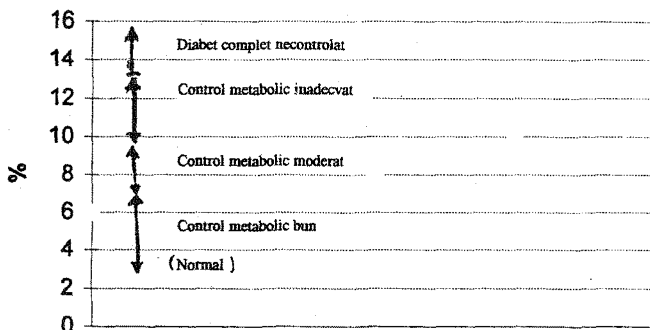


Fig. 3. – Schema generală a glicozilării proteinelor şi a valorilor Hb A1c în aprecierea gradului de control metabolic.

cuprinde toate fracţiunile) este de circa 8%; pentru Hb A1c, ea este de circa 6%. Din fig. 3 mai rezultă criteriile de control metabolic în funcţie de valoarea Hb A1c, care poate varia între 6% (control metabolic foarte bun) şi peste 15% (dezechilibru metabolic major şi prelungit).

Valoarea practică a determinării Hb glicozilate constă în posibilitatea obţinerii unei informaţii valoroase privind *controlul pe termen lung* al diabetului, corespunzând duratei medii de supravieţuire a eritrocitelor (între 90–120 zile). Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă, informaţia obţinută prin această determinare se referă la o perioadă de 4–6 săptămâni („memoria diabetică de lungă durată").

Determinarea Hb A1c se poate face cromatografic (folosind răşini schimbătoare de ioni), colorimetric (folosind acidul tiobarbituric) şi, mai recent, prin metoda radioimunologică.

Determinarea *fructozaminei* (produs stabil de glicozilare a proteinelor serice) sau a *glicozilării albuminelor plasmatice* constituie metode alternative de apreciere a echilibrului metabolic. Întrucât albuminele plasmatice au un *turn-over* mai rapid decât cel al Hb, se apreciază că ele indică controlul metabolic pe termen mediu, de 7–14 zile („memoria diabetică de durată medie"). Valorile normale ale fructozaminei sunt între 2,0–2,8 mmol/l; între 2,8–3,2 controlul metabolic este considerat bun; între 3,2–3,7, nesatisfăcător şi peste 3,7 mmol/l, dezechilibru major.

În ultimii ani s-a putut stabili că relaţia dintre Hb glicozilată şi echilibru metabolic se regăseşte şi în frecvenţa crescută a complicaţiilor cronice, întrucât acestea din urmă au la bază procesul de glicozilare a proteinelor structurale.

Determinarea Hb A1 a devenit obligatorie pentru urmărirea gradului de echilibru metabolic şi urmărirea sensului de evoluţie a acestuia sub un tratament specific.

Determinarea Hb glicozilate a fost ocazional folosită pentru încadrarea mai corespunzătoare a cazurilor prezentând „toleranţă alterată la glucoză", care pot evolua uneori către diabet, iar alteori către normalizare. O valoare crescută a Hb A1 reprezită un argument important pentru evoluţia către diabet.

2. EPIDEMIOLOGIE

Diabetul zaharat se cunoaşte din antichitate. Date epidemiologice propriu-zise există din prima parte a acestui secol. În lume, în prezent trăiesc, probabil, peste 150 milioane diabetici, dintre care 30 milioane insulino-dependenţi. În ţara noastră primele date privind frecvenţa diabetului zaharat datează din 1942, când a luat fiinţă la Bucureşti „Centrul antidiabetic" cu un registru al pacienţilor din acest oraş în care au fost înregistrate multe din cazurile cunoscute. În prezent, numărul pacienţilor înscrişi (dintre care circa jumătate au decedat) depăşeşte 70 000. Acest registru are avantajul că au fost incluse în el atât pacienţii insulino-dependenţi, cât şi cei insulino-independenţi, de ambele sexe şi de toate vârstele.

Din fig. 4 în care este redat numărul de cazuri înregistrate anual, în Bucureşti între 1942 şi 1994, rezultă clar o creştere continuă, exceptând perioada războiului când numărul de pacienţi a fost mai mic din motive lesne de înţeles. Cifrele redate nu reprezintă toţi pacienţii diabetici din Bucureşti, întrucât în primii 20 ani de funcţionare a centrului înregistrarea s-a făcut mai ales „spontan", ca urmare a popularizării activităţii acestui centru şi a creşterii gradului de educaţie al populaţiei. După anul 1975 se poate considera că aproximativ 80% din pacienţii depistaţi în diferite servicii medicale sau în mod activ, au reuşit să fie incluşi în registrul centrului. Sunt incluşi printre ei toţi pacienţii insulinodependenţi, dar lipsesc o parte din pacienţii insulino-independenţi, rămaşi în unele reţele de sănătate paralele, sau care nu au fost suficient motivaţi să fie luaţi în evidenţă.

Deşi aproape toate studiile epidemiologice efectuate în diferite ţări subliniază creşterea continuă a diabetului în ultimele decenii, care a fost paralelă cu creşterea standardului de viaţă (în SUA, de exemplu, procentul de diabetici s-a dublat în ultimele 2 decenii), în ţara noastră ritmul de creştere reală a frecvenţei bolii a fost mult mai lent decât cel înregistrat în ţările industrializate. Din fig. 5 rezultă că prevalenţa diabetului în România, apreciată pe baza registrelor locale şi a studiilor populaţionale efectuate de-a lungul timpului este de 3,2% din populaţia integrală, şi se înscrie printre ţările cu prevalenţă mică (procente sub 5%), prevalenţa bolii în majoritatea ţărilor situându-se inte 5–10%. Ele reprezintă excepţii şi este înregistrată în unele comunităţi etnice restrânse, subliniind importanţa factorului genetic.

Analiza a 20 000 cazuri înregistrate consecutiv, redată în fig. 1, indică o distribuţie caracteristică, care poate fi comentată astfel: pacienţii primar insulino-dependenţi reprezintă circa 7% din cazuri, distribuţia lor fiind aproximativ egală între 15 şi 70 ani. Interesant de notat totuşi, că până la 20 ani practic toate

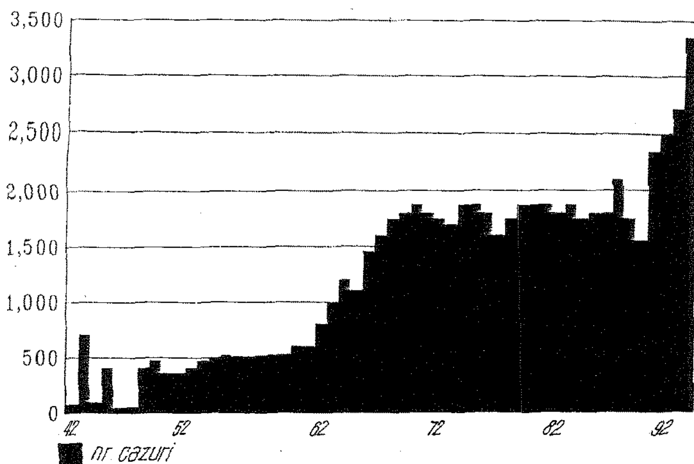


Fig. 4. – Numărul cazurilor cu diabet nou înregistrați anual, în centrul din București, între 1942–1994.

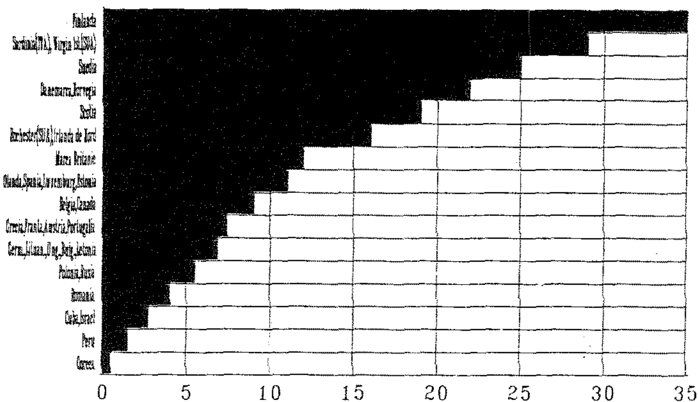


Fig. 5. – Prevalența DZ în unele țări. România are o prevalență de circa 3,2%.

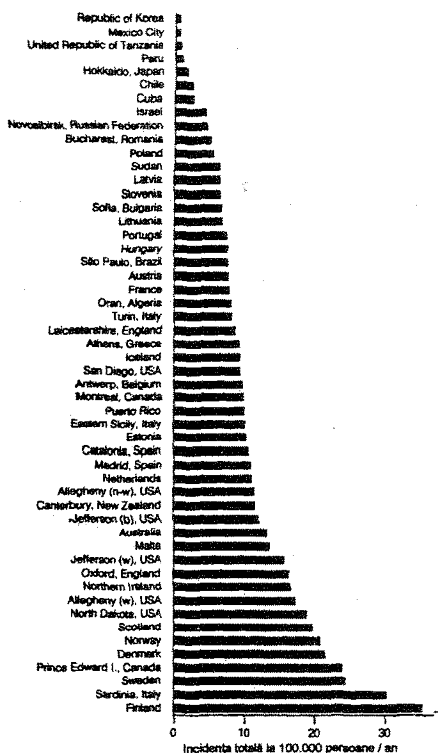


Fig. 6. – Incidența DZ de tip I la grupa de vârstă 0–14 ani din unele țări. România se află în grupa țărilor cu incidență joasă.

cazurile înregistrate au fost insulino-dependente, fapt care a lăsat impresia că acest tip de diabet caracterizează numai copiii și adolescenții. Din fig. 1 rezultă că incidența acestei forme de diabet este mai mare după 20 ani, decât înainte de 20 ani.

Restul de 93% din cazuri, așa cum sunt înregistrate la debut, se împart aproape în mod egal, între diabeticii care necesită tratament oral și cei care pot fi echilibrați (cel puțin în prima perioadă) numai prin dietă. Distribuția acestor cazuri este caracteristică: au o reprezentare mică până la 30 ani, în creștere evidentă între 30 și 40 ani, urmată de o ascensiune rapidă, între 40 și 60 ani, vârsta după care, apoi, frecvența diabetului scade tot așa de abrupt.

De date sigure privind incidența DZ (adică numărul de cazuri noi/100 000 populație) dispunem numai pentru grupa de vârstă 0–14 ani, datorită participării noastre la studiul multicentric european EURODIAB. Datele acestui studiu indică, pentru țara noastră, o incidență de circa 4/100 000 persoane, una dintre cele mai mici din Europa (fig. 6). De remarcat faptul că în centrul de diabet din București, numărul total de cazuri înregistrate în grupa de vârstă 0–14 ani, între 1942 și 1994 a fost de cca 400, iar la nivelul întregii țări de cca 4 500.

Incidența diabetului insulino-independent ajustată pentru vârstă crește de la 21 cazuri/100 000 la grupa de vârstă 35–40 ani, la maximum de 272/100 000 între 60–64 ani.

3. ETIOPATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE HETEROGENITĂȚII DZ

Înțelegerea etiopatogeniei diferitelor forme de DZ necesită cunoașterea fiziologiei aparatului endocrin pancreatic. Acesta este reprezentat de circa 800 000-1 500 000 insule Langerhans, care împreună reprezintă numai 1–2%

din masa pancreatică totală. Insulele au o formă globulară (rotunde sau ovalare pe secţiune), fiind alcătuite din mai multe tipuri celulare cu semnificaţie funcţională diferită (fig. 7). Celulele B sau β (care secretă insulină şi amilină) sunt cele mai numeroase (circa 70% din numărul total) şi se găsesc plasate în centrul insulelor. La periferie se află celulele A numite şi $\alpha 2$ (care secretă glucagonul), celulele C numite şi PP (care secretă polipeptidul pancreatic) şi celulele D (care secretă somatostatinul). Circulaţia sângelui în insulă are un caracter funcţional: o arteriolă pătrunde către centrul acesteia, irigând prin ramurile sale celulele B, după care sângele trece în venulele ce parcurg periferia unde se află celelalte tipuri celulare. Prezenţa insulinei în sângele ce irigă aceste celule constituie unul din semnalele ce reglează activitatea lor secretorie. Inervaţia insulelor Langerhans este dublă: *extrinsecă* (adrenergică – care inhibă secreţia de insulină şi colinergică – care stimulează secreţia de insulină) şi *intrinsecă* (colinergică şi peptidergică).

Insulina, „hormonul antidiabetic" (descoperit în 1921 de către Paulescu) este un polipeptid cu greutate moleculară de aproape 6 000 D, alcătuit din două lanţuri aminoacidice numite lanţul A (cu 21 aminoacizi) şi lanţul B (cu 30 aminoacizi), legate între ele prin 2 punţi disulfhidrice. Sinteza ei are loc în ribozomii celulelor B sub forma unor molecule mai mari numită *proinsulină* (alcătuite din 86 aminoacizi cu greutate moleculară de 9 000 D), care se clivează apoi în insulină şi peptidul C (fig. 8). În condiţii bazale, insulina este secretată continuu, dar la un ritm scăzut, asigurând o insulinemie plasmatică de 10–12 μU/ml. După ingestia unui prânz conţinând glucide şi proteine, secreţia insulinei se face după un model precis (fig. 9): în primele 5–7 min se înregistrează un răspuns *precoce* care durează circa 10 minute, urmat apoi de un răspuns *tardiv* care durează circa 30 minute. Faza precoce a răspunsului este consecinţa eliberării granulelor de insulină deja depozitate în apropierea membranei interne a celulelor B. Faza tardivă exprimă activarea producţiei suplimentare de insulină pe care o va elibera apoi treptat în circulaţie, proporţional cu creşterea glicemică, pe care treptat o va readuce la normal. Principalul stimul fiziologic al secreţiei de insulină este glucoza, care după pătrunderea în celula B activează iniţial hexokinaza (considerată „senzorul glicemic"), care stimulează producţia de ATP, iar aceasta va creşte concentraţia i.c. de Ca^{+2} şi, K^{+}, cu scăderea Na^{+} . Secreţia insulinică (atât cea bazală, cât şi cea stimulată) are un caracter „pulsator". Primele modificări secretorii din fazele preclinice ale DZ sunt reprezentate de dispariţia variaţiilor pulsatorii a insulinei, precum şi de dispariţia fazei precoce. Numai ulterior apar modificări şi în faza tardivă a secreţiei insulinei.

În afara glucozei, secreţia insulinei mai este stimulată de unii aminoacizi, de unele peptide hormonale cu origine în mucoasa gastroduodenală, precum şi de mai multe substanţe chimice, dintre care fac parte sulfonilureicele, utilizate în tratamentul DZ.

În cursul unei stimulări fiziologice, insulinemia creşte în sângele periferic de la 10–15 la 50–75 μU/ml. Creşterea insulinemiei în vena portă este de 3–5 ori mai mare decât cea din circulaţia periferică. Jumătate din insulina secretată este utilizată şi inactivată în ficat, restul fiind folosită de către celelalte două ţesuturi insulino-dependente, muşchiul şi ţesutul adipos.

Stimularea secreţiei de insulină apare după ce glicemia creşte peste valorile normale, atingând maximum la o concentraţie de glucoză de 300 mg/dl (fig. 10).

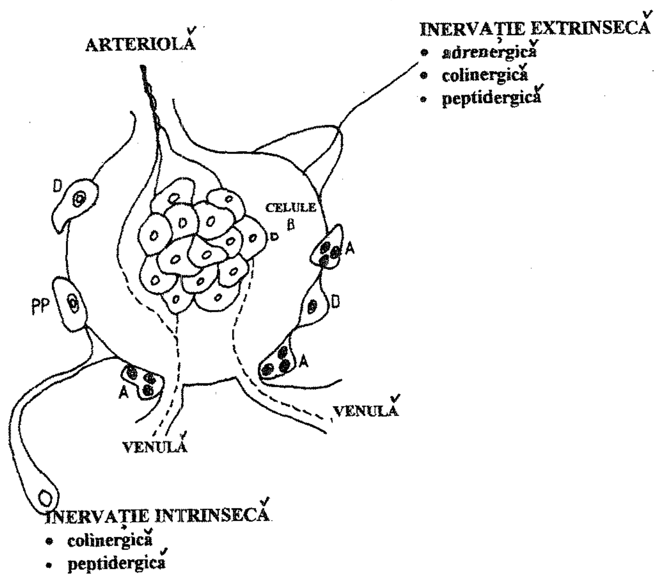


Fig. 7. – Structura schematică a unei insule Langerhans. Celulele β-pancreatice sunt situate în centrul insulelor şi sunt irigate primele; celelalte celule se găsesc la periferie.

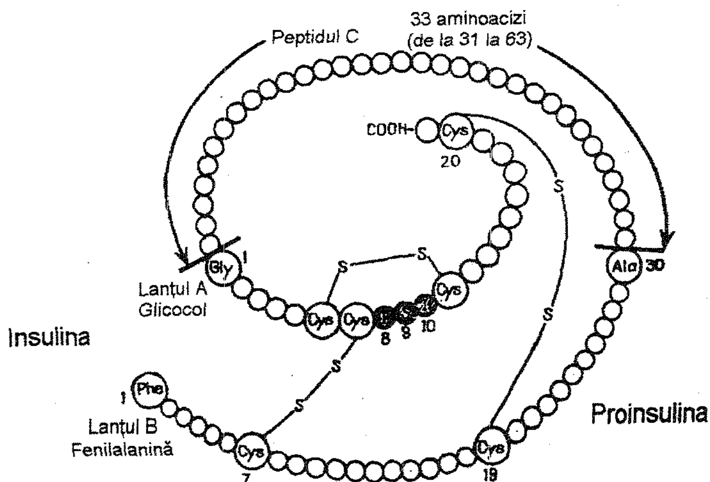


Fig. 8. – Structura moleculei de proinsulină alcătuită din peptidul C (partea de sus) şi insulină, cu cele două lanțuri ale sale, A şi B.

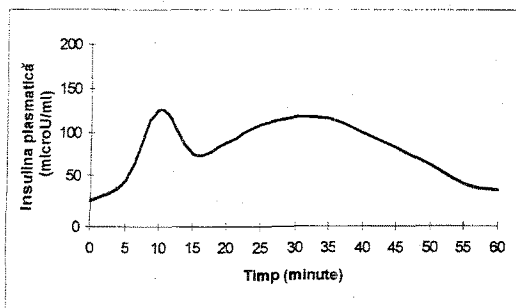


Fig. 9. – Secreția bifazică a insulinei înregistrată după injecția i.v. de glucoză.

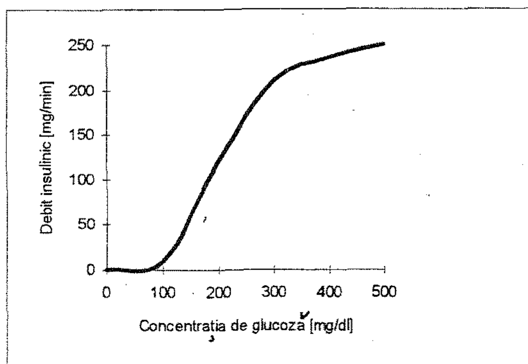


Fig. 10. – Stimularea secreției de insulină depinde de concentrația de glucoză plasmatică, fiind maximală la valori între 300–400 mg/dl.

În mod obişnuit, răspunsul secretor B-celular este prompt şi adecvat creşterii glicemice, astfel încât la 2 ore glicemia şi insulinemia revin la normal (fig. 11).

Împreună cu insulina este eliberat în circulație, în concentrații echimolare, *peptidul C* (alcătuit din 35 aminoacizi). Importanța determinării sale constă în aprecierea indirectă a secreției endogene de insulină. În condiții bazale,

TABELUL IV

Principalele caracteristici ale hormonilor secretați în celulele insulelor Langerhans

Tipul celular	*Hormonul produs*	*Nr. de aminoacizi*	*Efect pe metabolism glucidic*
A	Glucagon	29	Hiperglicemiant prin glicogenoliză
B	Insulină	51	Hipoglicemiant prin mecanisme multiple
	Amilină	37	Hiperglicemiant
C (PP)	Polipeptidul pancreatic	36	?
D	Somatostatin	14	Hiperglicemiant, inhibă secreția insulinei

concentrația plasmatică a peptidului C variază între 0,5 și 0,8 pmol/l. După stimularea cu glucagon (1 mg i.v.), peptidul C crește la 10–12 pmol/ml. În DZ de tip 1, peptidul C bazal este absent sau scăzut (sub 0,4 pmol/l), și nu crește după stimulare, indicând o epuizare a capacității secretorii B-celulare. Întrucât peptidul C nu este distrus în ficat, un indicator util al secreției sale este reprezentat de concentrația sa urinară, apreciată la circa 20 nmol/24 h. Ea scade sub 5 nmol/24 h în tipul 1 de diabet. Determinarea peptidului C este extrem de utilă pentru aprecierea secreției endogene β-pancreatice, la pacienții tratați deja cu insulină.

Principalele caracteristici ale celorlalți hormoni secretați în celulele insulelor Langerhans sunt arătate în tabelul IV.

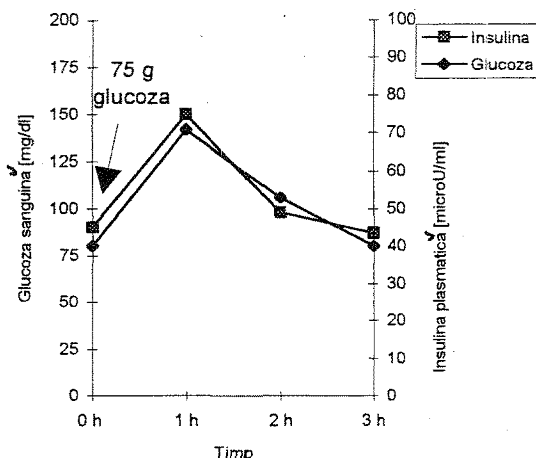


Fig. 11. – La individul normal, secreția de insulină este paralelă cu valoarea glicemică plasmatică.

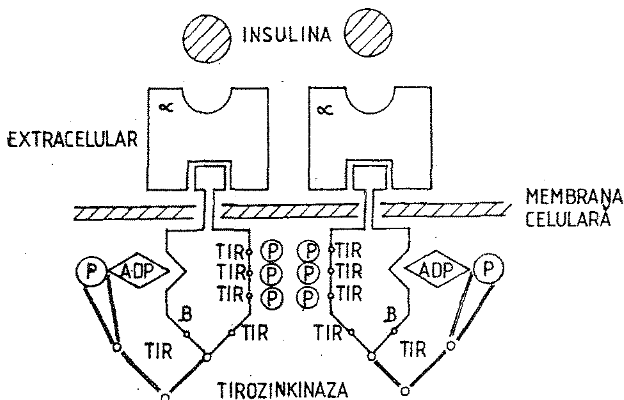


Fig. 12. – Reprezentarea schematică a receptorului de insulină cu lanțul α situat extracelular și lanțul β situat intracelular, de el fiind legată tirozinkinaza.

Acţiunea insulinei este legată de prezenţa în membrana celulelor periferice a *receptorilor insulinici* specifici. Aceştia sunt reprezentaţi de molecule glicoproteice (fig. 12) cu greutate moleculară de 400 kD, a căror genă se află pe braţul scurt al cromozomului 19. Lanţul α extracelular este cel de care se leagă insulina. Lanţul β intracelular are o funcţie *enzimatică*, datorită raporturilor strânse cu *tirozinkinaza*, enzimă ce declanşează autofosforilarea segmentului i.c. al receptorului, care se face cu aportul ATP, în prezenţa Ca^{+2} şi magneziului. Numărul de receptori insulinici pe o celulă este variabil, de regulă de ordinul câtorva mii. O activitate insulinică maximală se înregistrează la o ocupare a circa 10–20% din toţi receptorii. Pe măsura ocupării acestor receptori, ceilalţi rămaşi liberi îşi diminuă automat afinitatea faţă de insulină printr-un proces de „cooperare negativă" legat de modificarea conformaţiei lanţului extracelular α. În condiţii de creştere marcată şi prelungită a insulinemiei plasmatice, numărul receptorilor insulinici diminuă, prin procesul denumit „down regulation", mecanism de protecţie împotriva excesului insulinic.

Legarea receptor-insulină este specifică. O oarecare afinitate pentru receptori (de circa 500–1 000 ori mai mică) o are „factorul insulinic de creştere" (IGF – „Insulin Growth Factor").

După activarea receptorului de către insulină, complexul receptor-insulină se invaginează („endocitoză"), proces denumit de „internalizare a receptorului". Urmează apoi degradarea concomitentă a insulinei şi receptorului, o parte din componentele rezultate fiind reciclate pentru resinteza receptorului.

O anomalie genetică în structura receptorului insulinic poate sta la baza unor forme de diabet întâlnite în ţările africane, dintre care cele mai importante sunt *acanthosis nigricans*, *leprechaunismul* şi *diabetul lipoatrofic*. Insulinorezistenţa întâlnită în multe din cazurile de diabet (atât de tip 2, cât şi de tip 1) sunt consecinţa unor defecte mai curând de tip „post-receptor" decât de tip „receptor".

Legarea insulinei de lanţul α, al receptorului specific şi autofosforilarea lanţului β activat de tirozinkinaza, stă la baza stimulării unor procese metabolice în cascadă, care explică efectele fiziologice ale insulinei: transferul i.c. al glucozei (prin activarea transportorilor proteici intracelulari specifici), transferul i.c. al

TABELUL V

Elemente esenţiale ale controlului hormonal al glicemiei

Insulina *Efect net: scăderea glicemiei*	**Hormoni de contrareglare** *Efect net: creşterea glicemiei*
1. Creşterea înlăturării glucozei din sânge – creşterea intrării glucozei în celule – creşterea glicogenezei	1. Scăderea înlăturării glucozei din sânge – scăderea intrării glucozei în celule – scăderea glicogenezei
2. Scăderea eliberării glucozei din depozite – scăderea glicogenolizei – scăderea gluconeogenezei – scăderea lipolizei şi cetogenezei – scăderea catabolismului proteic	2. Creşterea eliberării glucozei din depozite – creşterea glicogenolizei – creşterea gluconeogenezei – creşterea lipolizei şi cetogenezei – creşterea catabolismului proteic

* Adrenalină, Glucagon, Cortizol, STH

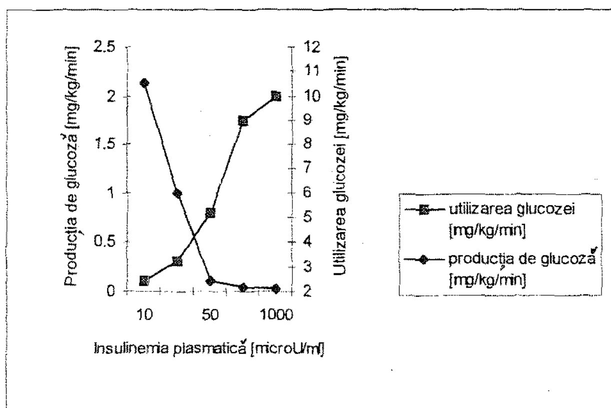


Fig. 13. – Influența insulinemiei plasmatice asupra producției și utilizării de glucoză. Când insulina crește între 20 și 60 μU/ml, producția de glucoză scade, în timp ce utilizarea periferică crește.

unor aminoacizi, sinteza glicogenului (prin activarea glicogensintetazei), activarea lipogenezei, inhibarea glicogenolizei și lipolizei. Toate aceste procese au ca finalitate scăderea hiperglicemiei postprandiale și refacerea rezervelor energetice ale organismului. Asigurarea homeostaziei glicemice rezultă, în ultimă instanță, din interrelația insulinei cu hormonii de contrareglare (tabelul V).

Dacă insulele Langerhans reprezintă „stația de control" a homeostaziei glicemice, organul care realizează această homeostazie este *ficatul*. El absoarbe glucoza și o depozitează sub formă de glicogen în perioada postprandială, în timp ce între mese, când glicemia scade datorită consumului continuu, ea eliberează cantitățile necesare susținerii metabolismului energetic al țesuturilor periferice și în special, al creierului, care practic nu utilizează alți carburanți, având un consum de circa 100 g/zi.

Producția zilnică de glucoză este de circa 200 g, 95% din aceasta având loc în ficat, iar 5% în țesutul renal. Cu excepția creierului, țesuturile periferice (mușchii, în special) pot să-și asigure necesarul energetic nu numai din glucoză, dar și din oxidarea acizilor grași. Proteinele pot fi și ele utilizate în scop energetic, dar numai după ce au fost în prealabil transformate în glucoză, în procesul de neoglucogeneză hepatică.

Deși hormonii de contrareglare intervin în reglarea metabolică, insulina este, de departe, principalul factor de care depinde atât utilizarea, cât și producția endogenă de glucoză (fig. 13).

Diabetul zaharat este un sindrom care include numeroase tipuri de boală, multiple cauze și mai multe mecanisme de dereglare a homeostaziei metabolismului glucidic. Elementul lor comun este reprezentat nu numai de tulburarea metabolismelor glucidic, lipidic și proteic, dar și de prezența acelorași complicații cronice degenerative.

Deși diabetul este o boală extrem de heterogenă, totuși multitudinea formelor poate fi inclusă în una din urmatoarele două tipuri de boală: *tipul I (insulino-*

dependent) şi *tipul 2 (insulino-independent)*. Făcând abstracţie de „diabetul intermediar", "secundar insulino-dependent" sau „insulino-necesitant", în cele ce urmează ne vom referi la etiopatogenia principalelor două tipuri menţionate.

ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 1

În 1912, Paulescu menţiona că apariţia DZ este semnalată numai atunci când 90% din ţesutul pancreatic este distrus. Datele recente arată că în momentul apariţiei diabetului insulino-dependent, cea mai mare parte a celulelor β-pancreatice, secretoare de insulină, sunt distruse. Procesul distructiv este de natură imunologică, deşi „cauza primară" a procesului autoimun rămâne un subiect de cercetare. Anterior, pe baza simptomelor clinice, diabetul de tip 1 era considerat ca o boală cu instalare rapidă, de ordinul săptămânilor. Studiile noastre arată că perioada „prediagnostică clinică" înregistrată la aceşti pacienţi este în medie de 3 săptămâni. Instalarea clinică a bolii este zgomotoasă, şi are o evoluţie rapidă, astfel încât sub vârsta de 20 ani, 2/3 din pacienţi sunt diagnosticaţi în cetoacidoză inaugurală, jumătate din aceştia din urmă fiind cetoacidoze diabetice severe.

Se ştie, în prezent, că această scurtă perioadă este vârful unui iceberg imens, numai parţial explorat de studiile imunogenetice moderne. Aceste studii prefigurează o evoluţie stadială ce se poate întinde pe o durată de până la 10 ani, ocazional chiar mai mult. În acest interval de timp, după cum se vede în fig. 14, boala trece prin mai multe faze.

Prima fază în apariţia diabetului de tip 1 este reprezentată de o *susceptibilitate genetică*, identificată cel mai adesea prin prezenţa unor mutaţii în structura mai multor gene, dintre care cele mai cunoscute sunt cele aparţinând sistemului HLA („Human Leucocyte Antigen") de care depinde reglarea răspunsului imun al organismului. Acest sistem se proiectează pe braţul scurt al cromozomului 6 (fig. 15). În cadrul lui, prezenţa unor markeri (locusuri) indică *susceptibilitatea* pentru diabet, după cum există şi markeri ce indică *protecţia* împotriva acestei boli (tabelul VI).

TABELUL VI

Factorii de susceptibilitate şi factorii protectori pentru DZ de tip I

	Riscul relativ
Susceptibilitate	
DR3	2,8
DR4	3,3
DR3/DR4	51
DR3/DR4, DQW8	72
Protecţie	
DR2	0,2
DR5	0,3
DR2 (DRW15), DQW6	0,025

În ţările europene locusurile cele mai frecvente de susceptibilitate HLA sunt reprezentate de alelele DR3 si DR4 sau de DR3/DR4, care se întâlnesc la circa 95% din pacienţii cu diabet de tip 1. În acelaşi timp însă, aceeaşi constelaţie

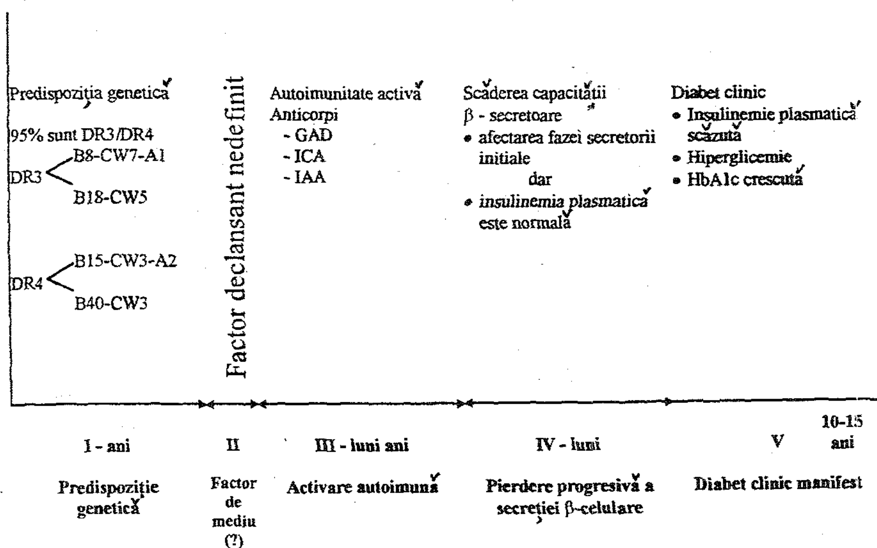


Fig. 14. – Fazele evolutive ale DZ de tip 1. Etapele preclinice pot depăşi 5–10 ani.

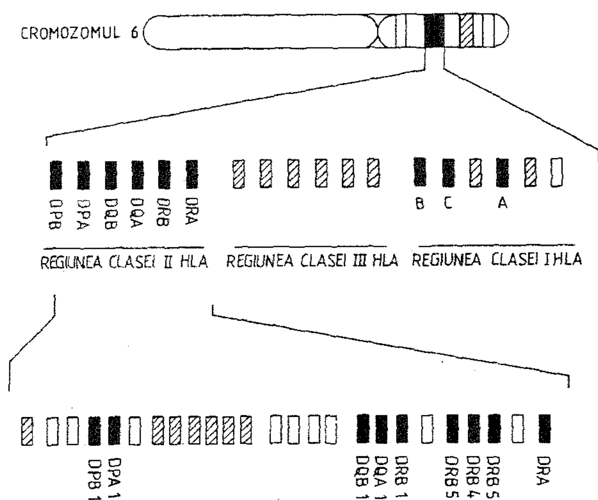


Fig. 15. – Sistemul HLA proiectat pe braţul scurt al cromozomului 6 şi relaţia diferitelor clase alelice în inducerea DZ de tip 1. Casetele negre indică alelele legate de DZ de tip 1; haşurat, sunt indicate alelele având o relaţie cunoscută cu alte funcţii; casetele albe indică alelele fără funcţie cunoscută.

genetică poate fi întâlnită la multe persoane care nu vor face niciodată boala. Pe de altă parte există alele în complexul de histocompatibilitate major ce conferă protecție împotriva apariției diabetului de tip I. Acestea includ HLA-DR2 şi HLA-DQBl*0602. Aceste alele protectoare par să aibă dominanta asupra alelelor de susceptibilitate.

Deşi antigenele HLA sunt în prezent markeri recunoscuți de susceptibilitate, există numeroase date care arată că susceptibilitatea genetică este numai în parte sub controlul alelelor HLA, alte gene putând participa ca bază genetică pentru apariția uneia sau alteia din variantele de diabet zaharat de tip 1 cunoscute până în prezent.

Modul în care acționează diferitele alele HLA cu potențial diabetogen este legat probabil de o „reacție imună exagerată" față de unele antigene, de natură proteică şi de origine endogenă sau exogenă.Trebuie remarcat faptul că între *ereditate diabetică* şi *markeri genetici* pentru diabet, există o diferență mare. Dacă ne referim la riscul apariției diabetului de tip 1 în funcție de factorul ereditar şi asocierea acestuia cu markerii genetici aparținând grupelor HLA, predictibilitatea apariției bolii este extrem de variabilă (tabelul VII).

TABELUL VII

Riscul pentru diabetul de tip 1 la diferite persoane

Grupe de persoane	*Riscul (%)*
Persoane normale	0,4
Rude nediabetice ale pacienților cu DZ tip 1	
Părinți	3
Descendenți	6
cu afectarea tatălui	8
cu afectarea mamei	3
Frați	
gemeni identici	33
frate identic HLA	15
frate haploidentic HLA	5
frate neidentic HLA	1

Ținând seama de slaba predictibilitate a diabetului de tip 1, mijloacele de depistare precoce a bolii sunt extrem de scăzute. Chiar dacă am lua în considerație factorii ereditari şi markerii imuno-genetici, vor putea fi diagnosticați mai precoce, doar până la 10% din cei care în viitor vor face boala. Cu alte cuvinte, 90% din viitorii diabetici, vor rămâne neidentificați.

În a doua etapă a bolii se presupune intervenția unor *factori de mediu* (virali, toxici sau alimentari) care pot modifica structura proteinelor din compoziția celulei β-pancreatice, astfel încât ele pot deveni antigenice şi, în consecință, împotriva lor vor fi produşi anticorpi, capabili să distrugă progresiv celulele pancreatice β-secretoare. Argumentul invocat pentru a susține intervenția factorilor de mediu este cel legat de studiul diabetului la gemenii monozigoți, la care concordanța pentru diabet se înscrie între 35 şi 50%. Dacă diabetul ar fi o boală pur genetică, rata de concordanță ar trebui să se apropie de 100%. Totuşi, chiar la gemenii monozigoți pot exista diferențe de structură

în una sau mai multe din cele peste 100 000 de gene care alcătuiesc genomul uman. Această etapă este mai mult o supoziţie, decât o realitate confirmată biologic. Nu este exclus ca procesul autoimun să se mobilizeze „spontan".

A treia etapa patogenetică este reprezentată de răspunsul inflamator de natură imună al insulelor Langerhans, manifestate prin procesul de *insulită*. Celulele care infiltrează insulele sunt reprezentate de monocite/macrofage şi limfocite T activate. În această perioadă pot fi puşi în evidentă, în ser, *markerii imunologici* care includ: anticorpii antiinsulari citoplasmatici (detectaţi prin imunofluorescentă), anticorpii anti-insulinici, anticorpii împotriva antigenului 64kD, numiti şi anti-GAD – prescurtarea de la glutamic acid decarboxilaza – şi mulţi alţii sugeraţi de unele studii (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Antigenele împotriva cărora s-au găsit anticorpi în serul pacienţilor diabetici

– Sialoglicoconjugat pancreatic	– Transportul de glucoză în celulele beta
– Insulina	– Proteina insulară de 37 ori 40 kd*
– Glutamat decarboxilază	– Proteina insulară de 38 kd*
– Albumina serică bovină	– Proteina insulară de 52 kd*
– Carboxipeptidaza H	– Proteina insulară de 69 kd*
– Sulfatid pancreatic	

* Funcţie necunoscută

Odată declanşat procesul distructiv autoimun, în acesta vor fi antrenate limfocitele, celulele naturale killer, macrofagele şi mastocitele. Citokinele produse de aceste celule par a fi răspunzătoare de agresiunea asupra celulelor β-pancreatice. Dintre citokine menţionăm interleukina l, factorul α de necroză tisulară şi interferonul γ. Citokinele par a acţiona prin generarea radicalilor liberi (radicali de oxigen ori cei ai oxidului nitric). Celulele β-pancreatice sunt sărace în limfocitele implicate în înlăturarea acestor radicali toxici.

Prezenţa în serul pacienţilor diabetici a unuia sau mai multor markeri imunologici, în concentraţii semnificative, este mai mare (ajungând până la 90%) în perioada „imunologic activă", care precede instalarea bolii clinice, pentru ca ulterior procentul să scadă progresiv. După 10–15 ani de evoluţie a diabetului apărut la copil sau adolescent, numai cca 20% din cazuri mai prezintă, în ser, anticorpi anti-insulari. Procentul este mai mic la diabetul primar insulino-dependent apărut înainte de 3 ani sau după 20, 30 sau 40 de ani. Rezultă deci că există un procent semnificativ de cazuri (de până la 30%), în care markerii imunologici nu pot fi puşi în evidenţă. Dimpotrivă, există cazuri în care, la persoanele sănătoase pot fi detectate concentraţii semnificative de anticorpi „diabetogeni", care pot persista zeci de ani, fără ca aceştia să facă diabet. Procentul poate depăşi 5% din populaţia generală.

Confirmarea obiectivă a instalării definitive şi ireversibile a diabetului de tip 1 îl reprezintă punerea în evidentă a procesului de *insulită*. Studiile histologice ale pancreasului efectuate la copii morţi în comă diabetică inaugurală indică prezenţa celulelor B-pancreatice, dar lipsite de granulele insulinice aflate din abundenţă la copii normali. În plus, insulele Langerhans prezintă infiltrate inflamatorii de tip imun (limfocite B, macrofage, celule naturale killer şi limfocite citotoxice CD 8). Ulterior, după 10–15 ani de evoluţie, aspectul histologic pancreatic al acestor pacienţi se modifică în mod substanţial: celulele B-secretoare lipsesc aproape complet, ceea ce corespunde cu secreţia endogenă insulinică minimă (apreciată prin determinarea peptidului C, co-secretat echimolar cu insulina). Dimpotrivă, celulele A (secretoare de glucagon), celulele D (secretoare de somatostatin) şi celulele C (secretoare de polipeptid pancreatic) sunt prezente. Totuşi, arhitectura insulelor este profund modificată datorită proceselor de fibroză, dispariţiei celulelor B (care reprezintă, în mod normal, 70% din toate celulele insulare) şi de depunerile de amiloid. Procesul de scleroză cuprinde arii întinse şi din tesutul acinar periinsular.

Caracterul sezonier al DZ de tip 1 (cu predominanţă în anotimpul rece) sugerează că de multe ori decompensarea metabolică şi instalarea simptomelor bolii sunt ocazionate de un factor infecţios. Aceasta nu are nici o legatură cu declanşarea procesului autoimun, care are loc cu multă vreme înainte, având o cauză încă necunoscută. Relaţia stabilită între apariţia diabetului de tip 1 şi unele infecţii virale (parotidită, rubeolă, mononucleoză infecţioasă, infecţii cu citomegalovirus şi mai ales cu virusurile Coxsackie B3 si B4) pot fi mai curând interpretate ca un factor de *agravare* a unui proces diabetogen latent, decompensat de stresul infecţios acut.

ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 2

Factorii genetici. Deşi *ereditatea* este mai bine exprimată în tipul 2 de diabet (se întâlneşte în până la 50% din cazuri, iar pentru gemenii monozigoţi concordanţa este de 100%), baza sa *genetică* este mai puţin cunoscută decât în tipul 1 de diabet. Oricum, transmisia defectelor moştenite este poligenică, putând fi implicate următoarele gene: gena insulinei (cromozomul 11), a receptorului insulinic (cromozomul 19), a glucokinazei (cromozomul 20), a transportorilor de glucoză (GLUT 2, GLUT 4), a peptidului amiloidogen numit amilină (co-secretat cu insulina în celula β-pancreatică), gena glicogensintetazei (cromozomul 19) şi a unor gene mitocondriale, care controlează secvenţe metabolice post-receptor.

În patogenia DZ de tip 2, contribuie în mod variabil doi factori *insulino-rezistenţa* şi *insulino-deficienţa*. În momentul diagnosticării diabetului, nu se ştie care dintre cei doi factori predomină fiziopatologic, şi nici care a apărut primul. De aici interesul pentru studiul fazelor *preclinice* ale tulburării, care pot apărea cu mai mulţi ani înaintea debutului clinic al bolii.

Un inventar provizoriu al tulburărilor înregistrate în fazele precoce ale DZ de tip 2 este redat în tabelul IX.

În cele mai multe cazuri, prima secvenţă fiziopatologică constă într-o *rezistenţă periferică crescută la acţiunea insulinei*, tradusă printr-o *scădere a consumului periferic de glucoză*. Defectul este genetic şi apare cel mai probabil

TABELUL IX

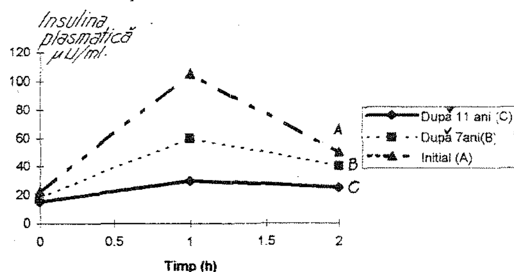
Tulburări înregistrate în fazele precoce ale diabetului insulino-independent

---

- hiperinsulinism: insulina bazală >15 µU/ml
- obezitatea abdominală (de tip android): raport talie/şold >0,8 la F şi >0,95 la B
- hiperproinsulinemie (>10% din insulina determinată radioimunologic)
- scăderea fazei precoce a insulinei plasmatice după administrarea i.v. a glucozei
- întârzierea răspunsului secretor β-celular (decalaj între creşterea glicemică şi răspunsul insulinemic, cu deplasarea la dreapta a celui din urmă)
- rezistenţa crescută la insulină în ţesutul muscular şi adipos
- scăderea numărului/activităţii transportorului intracelular de glucoză (GLUT 4)*
- predominanţa oxidării i.c. a lipidelor în detrimentul oxidării glucozei
- scăderea sensibilităţii celulelor β la stimulul lor fiziologic (hiperglicemia), probabil prin defect de glucokinază (considerat senzorul glicemie intracelular). Acest defect se întâlneşte în tipul de diabet numit MODY („Maturity onset diabetes în young")
- productia hepatică crescută de glucoză (expresie a hiperglucagonemiei asociată hipoinsulinismului relativ)

---

* Transportul intracelular al glucozei în ţesuturile insulino-dependente (muşchi, ţesut adipos, celule hepatice, insule Langerhans) se face cu ajutorul unor molecule proteice denumite "transportori de glucoză" (prescurtat GLUT, de la „*Glucose transporter*" şi numerotate de la 1 la 4). Există diferenţe în structura şi chiar funcţia transportorilor din diferite tipuri de celule, ca de exemplu: GLUT 1, în muşchi şi în unele structuri nervoase; GLUT 2, în celulele β-pancreatice; GLUT 4, în muşchi; GLUT 5, în epiteliul intestinal.



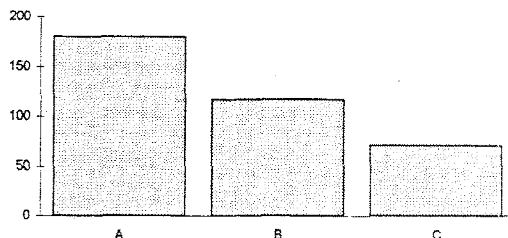


Fig 16. – Răspunsul insulinic normal (A), comparativ cu cel înregistrat la un diabet evoluând de mai mulţi ani (B şi C). În partea de jos a figurii este redată creşterea maximală a insulinemiei.

în ţesuturile insulino-dependente, în teritoriul *post-receptor*. Scăderea activităţii glicogensintetazei în ţesutul muscular şi a hexokinazei în celulele hepatice, sunt două exemple tipice. În această etapă, răspunsul secretor β-pancreatic este normal. Pentru a învinge rezistenţa periferică, secreţia insulinică creşte inducând un *hiperinsulinism funcţional,* care ocazional poate induce episoade

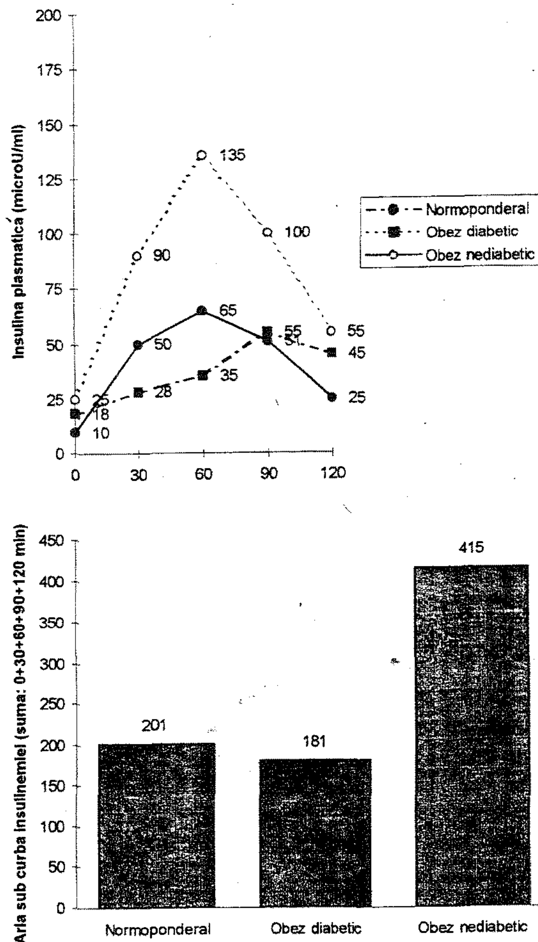


Fig. 17. – Răspunsul insulinemic înregistrat la 3 persoane dintre care una normoponderală, fără diabet şi două persoane obeze, una cu diabet, alta fără diabet. Aria sub curbă a insulinemiei diferă marcat la cele trei cazuri. La persoanele obeze există o permanentă suprasolicitare a celulelor β-pancreatice.

hipoglicemice, urmate de consum alimentar crescut şi câştig în greutate. La „prediabetici" (femei care au născut copii macrosomi, descendenţi din diabetici sau persoane obeze) se poate pune în evidenţă atât insulino-rezistenţa cât şi hiperinsulinismul.

Deficienţa în secreţia insulinică apare treptat, după mai mulţi ani şi coincide cu apariţia *hiperglicemiei persistente* (diabet zaharat clinic manifest). În acest moment, insulinemia *à jeun* este *aparent crescută* (valori mai mari decât

la nediabetici). Această creştere însă este înregistrată în condiţiile unei glicemii mari, astfel încât, în fapt, ea este *mai mică* decât cea înregistrată la aceeaşi glicemie la o persoană nediabetică. Este vorba deci, de un *hiperinsulinism* (în fapt, un *hipoinsulinism*) *relativ* manifestat prin *hiperglicemie, producţie hepatică crescută de glucoză* şi *o marcată scădere a utilizării periferice a glucozei.*

Hiperglicemia cronică şi suprasolicitarea funcţiei β-pancreatice induce în mod *secundar* o serie de tulburări insulino-secretorii şi anume: scăderea caracterului pulsator al insulinei; dispariţia „fazei precoce" a răspunsului insulinic după administrarea i.v. de glucoză; întârzierea secreţiei de insulină (expresie a alterării „senzorului" glucozei din celula β-pancreatică) cu decalaj faţă de creşterea glicemică; în fine, scăderea *absolută* a secreţiei insulinice (fig.16)

Aceste secvenţe fiziopatologice pot fi puse în evidenţă în evoluţia secreţiei de insulină la persoanele obeze, unde iniţial există un hiperinsulinism absolut, apoi o aparentă normalizare a insulino-secreţiei urmată, în final, de un hipoinsulinism franc (fig. 17).

Primele tulburări de ordin calitativ înregistrate în secreţia insulinică pot fi corectate prin administrarea de sulfonilureice. Ulterior, celulele β-secretoare nu mai răspund nici la acest stimul, moment în care devine necesar tratamentul insulinic.

Referitor la fazele incipiente ale tulburărilor de glicoreglare, predictibilitatea pentru evoluţia lor către DZ de tip 2 este cel mai bine făcută de prezenţa unei captări periferice scăzute a glucozei şi a unui răspuns insulinic subnormal la o stimulare cu glucoză (fig. 18).

În etapa de DZ clinic manifest, tulburările întâlnite vizează toţi cei trei poli implicaţi în homeostazia glicemică: *pancreasul* (secreţie scăzută de insulină şi crescută de glucagon); *ficatul* (hiperproducţie de glucoză; sinteză crescută de trigliceride) şi *ţesuturile periferice* (scăderea captării şi utilizării glucozei, ca urmare a asocierii unor defecte metabolice determinate genetic şi a unor reajustări metabolice induse de dezechilibru secretor între insulină şi glucagon).

Evoluţia descrisă mai înainte nu poate fi pusă în evidenţă în toate cazurile de DZ, întrucât defectul de glicoreglare înregistrat în diferitele forme ale bolii pot fi situate în zonele *prereceptor, receptor* şi *postreceptor* (tabelul X).

TABELUL X

Posibilele defecte cauzatoare de insulino-rezistenţă

I. **La nivel de pré-receptor**
- anomalie primară (cantitativă sau calitativă) a semnalului insulinic (insulină anormală; legarea şi neutralizarea insulinei);
- degradarea crescută a insulinei;
- prezenţa în sânge a antagoniştilor hormonali (glucagon, cortizol, STH) sau a anticorpilor insulinici;

II. **La nivel de receptor**
- scăderea numărului de receptori;
- scăderea afinităţii insulinei faţă de receptori (receptori anormali);
- alterarea unor funcţii a receptorului, altele decât legarea de receptori, precum scăderea activităţii tirozinkinazei ori autofosforilarea receptorului;

III. **La nivel postreceptor**
- alterări ale sistemului efectorilor, în principal a transportorilor glucozei;
- defecte enzimatice i.c. implicate în metabolismele intermediare.

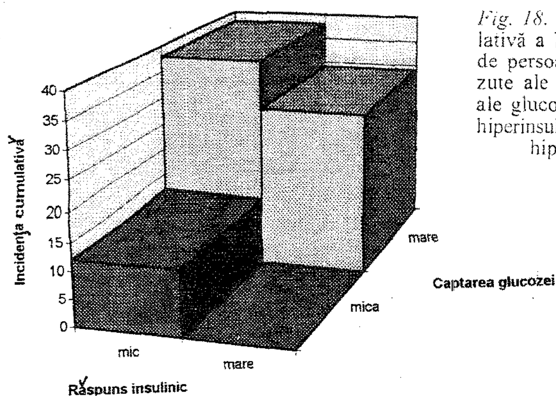


Fig. 18. – Incidenţa cumulativă a DZ de tip 2 la 30 de persoane cu valori scăzute ale captării periferice ale glucozei, în condiţii de hiperinsulinism şi, respectiv, hipoinsulinism.

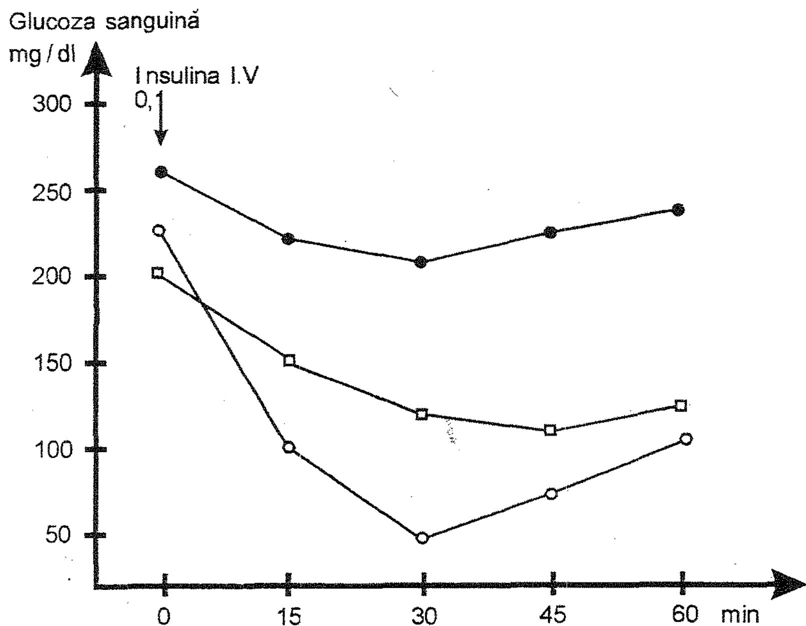


Fig. 19. – Testul de sensibilitate la insulina administrată i.v. în doză de 0.1 U/kg corp. Scăderea glicemică este variabilă, indicând o rezistenţă periferică diferită.

Insulinorezistenţa poate fi pusă în evidenţă prin mai multe metode, unele dintre ele foarte laborioase. Cea mai simplă dintre ele constă în calculul raportului dintre insulinemia plasmatică (μU/ml) şi glicemie (mg/dl). În mod normal, acest raport este situat între 6 şi 7. În diabetul de tip 2, raportul scade sub 6, cel mai ades situându-se între 3 şi 5.

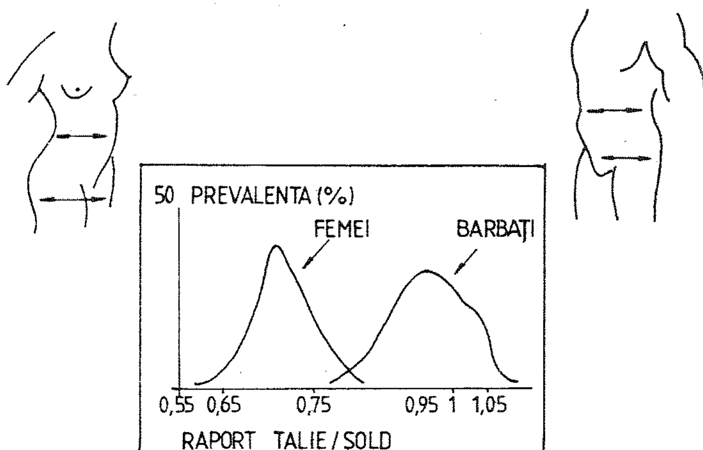


Fig. 20. – Obezitatea abdominală se determină prin calculul raportului talie/şold (W/H-Waist/*Hip*).

O altă metodă relativ simplă constă în măsurarea efectului hipoglicemiant la administrarea i.v. a unei doze de insulină de 0,1 U/kg corp (7 U pentru o persoană de 70 kg). Glicemia este dozată iniţial, apoi la 15, 30, 45 şi 60 min după administrarea insulinei. Insulinorezistenţa se caracterizează printr-un răspuns hipoglicemiant mic şi/ori întârziat (fig. 19). Mărimea răspunsului poate informa şi asupra eventualei eficienţe a insulinei la pacienţii care nu mai pot fi echilibraţi prin medicaţie orală.

Testul cel mai informativ privind insulinorezistenţa este reprezentat de tehnica „clampului hiperinsulinemic euglicemic". El se bazează pe aprecierea cantităţii de glucoză necesară menţinerii normoglicemiei, în timpul perfuziei constante de insulină în concentraţii supranormale. Tehnica este dificilă, necesitând două linii de perfuzie, precum şi determinarea repetată a glicemiei şi insulinemiei. Evident, metoda nu poate fi utilizată decât în scop de cercetare.

Factorii de mediu. *Activitatea fizică* este cunoscută prin a creşte sensibilitatea la insulină, ameliorând toleranţa la glucoză. Sedentarismul are un efect invers. Efortul fizic pare a avea un efect protector împotriva apariţiei DZ de tip 2, la persoane cu ereditate diabetică sau la cei cu toleranţă alterată la glucoză, prin ameliorarea sensibilităţii la insulină şi prin prevenirea obezităţii.

Obezitatea abdominală, numită şi androidă, truncală sau superioară (fig. 20), este corelată pozitiv cu DZ de tipul 2. Scăderea în greutate la persoanele cu obezitate abdominală, deşi rareori obţinută, se asociază totdeauna cu o ameliorare a toleranţei la glucoză. Dimpotrivă, persistenţa obezităţii sau creşterea în greutate se asociază cu creşterea intoleranţei la glucoză, trecerea diabetului chimic în diabet clinic manifest, sau agravarea unui diabet deja existent (vezi fig. 17). Întrucât scăderea în greutate se obţine prin ajustarea dietei şi creşterea activităţii fizice, efectul favorabil asupra toleranţei la glucoză este explicat, cel puţin parţial, prin ameliorarea sensibilităţii periferice la acţiunea insulinei.

Factorul nutrițional pare a fi un element extrem de important. În preistoria omului, alimentația a fost precară și puțin variată. Revoluția modernă în agricultură și industrie a modificat profund stilul de alimentație (dar și de activitate fizică), modificând, de asemenea, și preferințele alimentare către produsele rafinate, cu densitate calorică mare (datorită conținutului mare în grăsimi) și sărace în fibre alimentare (glucidele complexe din legume și cereale). Aceste modificări alimentare s-au cumulat în timp, acționând în sensul realizării excesului ponderal, suprasolicitării funcției pancreatice și scăderii sensibilității periferice la acțiunea insulinei. Toate acestea contribuie la scăderea metabolismului periferic al glucozei și apariția hiperglicemiei. Asocierea acesteia cu dislipidemiile, hipertensiunea arterială, hiperuricemiile au adăugat factori diabetogeni suplimentari.

Factorul chimic și farmacologic diabetogen a fost introdus numai în ultimul secol. În această categorie sunt incluse substanțele chimice utilizate în agricultură (pesticide), în conservarea și prelucrarea industrială a alimentelor, care ajung în organismul uman în cantități greu de controlat. Se cunoaște puțin despre sinergia pancreato-toxică a diferitelor substanțe și încă și mai puțin despre efectul de cumulare în timp. De altfel, se știe că diabetul experimental poate fi produs folosind unele substanțe cu specificitate pancreato-toxică precum Aloxanul sau Streptozotocinul.

Mai multe clase medicamentoase sunt cunoscute pentru efectul lor diabetogen. Dintre acestea menționăm: cortizonicele, diureticele, unele substanțe antiinflamatoare, β-blocantele, preparatele hormonale și alte preparate mai rar utilizate în practica curentă, redate în tabelul XI.

Procesul de *urbanizare* și *stresul* fac parte dintre factorii de mediu care pot contribui la apariția diabetului pe fondul susceptibilității genetice (fig. 22).

Stresul este adeseori invocat de pacienți ca factor cauzator al bolii, deși nu a putut fi încă susținut pe baze epidemiologice solide. Influența diabetogenă a a stresului poate fi atribuită hipersecreției hormonilor de contrareglare, care pot decompensa un metabolism glucidic fragil, datorită prezenței predispoziției genetice.

TABELUL XI

Medicamente cu potențial diabetogen

Diuretice	Aspirina
Blocante β-adrenergice	Glucocorticoizii
Blocante ale canalelor de calciu	Contraceptivele orale (estrogenici și progesteronici)
Agoniști α-clonidina	Testosteronul
Agoniști β-adrenergici	Hormonii tiroidieni
Acidul nicotinic	Librium
Alcoolul	Dapson
Pentamidina	Amoxapin
Encainida	Indometacin
Dilantinul	Teofilina
Rifampicina	Cimetidina
Izoniazida	Acidul nalidixic (negram)
Fenotiazinele	Uleiul de pește (acizii grași ω-3)
Ciclosporina	Antidepresantele triciclice
Litium	Asparaginaza

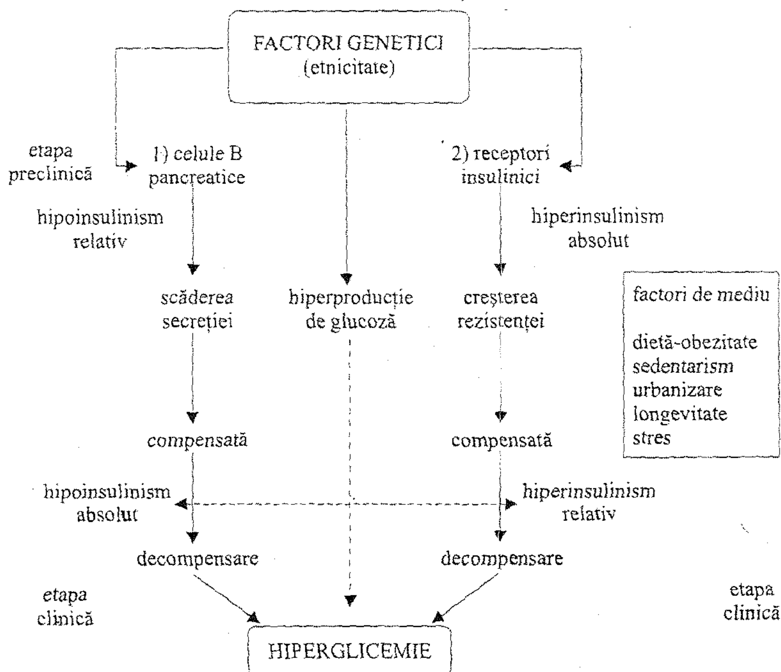


Fig. 21. – Interrelația dintre factorii genetici și cei de mediu în etiopatogenia DZ de tip 2.

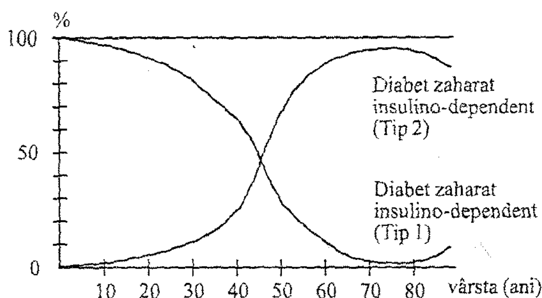


Fig. 22. – Curbele de prevalență a celor două tipuri fundamentale de DZ (tip 1 și tip 2) se intersectează în jurul vârstei de 40 ani când procentul diabeticilor insulino-dependenți scade, în timp ce cel al diabeticilor insulino-independenți crește.

HETEROGENITATEA FORMELOR CLINICE

Diabetul poate să apară la orice vârstă. Această afirmație este valabilă atât pentru tipul 1 cât și pentru tipul 2 de diabet. Dacă privim cu atenție distribuția cazurilor din fig. 1, rezultă că o predispoziție față de o anumită vârstă se înregistrează numai pentru tipul 2 de diabet, care nu se întâlnește decât extrem de rar înainte de 20 ani și destul de rar înainte de 40 ani. Mai mult, dacă se proiectează pe un grafic procentul de cazuri *insulino-dependente* și, respectiv, *insulino-independente* (fig. 22), se poate observa că cele două curbe se încrucișează în jurul vârstei de 40 ani. Din punct de vedere etiopatogenetic, ceva fundamental se schimbă în biologia individului între 35 și 45 de ani, fapt ce se reflectă și în forma de boală. În adevăr, în funcție de *vârsta de debut* pot fi identificate o serie de particularități ce vor fi expuse succint.

TIPUL 1 DE DIABET: DEBUT ȘI EVOLUȚIE

Diabetul primar insulino-dependent tipic apare înaintea vârstei de 35–40 ani. În multe țări (SUA, țările scandinave, Anglia etc.) incidența maximă a acestei forme se înregistrează în jurul vârstei de 14 ani. Ca o particularitate, în țara noastră, această formă de boală poate apărea la orice vârstă.

Instalarea simptomelor este cu atât mai abruptă cu cât vârsta de debut este mai mică. Datele noastre arată că perioada prediagnostică (intervalul scurs între primele simptome – de regulă, poliurie, polidipsie, polifagie și pierdere ponderală – și diagnostic), este de 14 zile între 0–15 ani, de 26 zile între 16–30 ani și de 45 zile, după 30 ani. Când diagnosticul întârzie mai mult de 10 zile (înainte de 15 ani) sau de 30 zile (după 15 ani), în tabloul biochimic, dominat de hiperglicemie, se adaugă *cetoza* și apoi *cetoacidoza*. Nesesizarea la vreme a semnelor caracteristice ale bolii face ca 72% din diabeticii de tip 1 să fie diagnosticați în cetoză, ceva mai mult de jumătate din aceștia fiind *cetoacidoze severe* (pH< 7,20). În această etapă, pe lângă hiperglicemie, apar toate tulburările biochimice ale cetoacidozei, trădând dezechilibrul dintre insulinemie – foarte scăzută – și glucagonemie – marcat crescută.

Caracteristicile generale ale tipului 1 comparativ cu tipul 2 de diabet sunt redate în tabelul XII.

La un interval de săptămâni sau luni de la instituirea tratamentului insulinic se înregistrează uneori fenomenul numit *remisia tranzitorie a diabetului*. Remisia poate fi totală (întreruperea tratamentului insulinic, cu menținerea unei glicemii normale, HbA1c normală, insulinemie plasmatică și peptid C normale) sau *parțială* (scăderea necesarului insulinic sub 0,5 U/kg corp sau cu mai mult de 50% față de necesarul insulinic inițial, cu menținerea parametrilor biochimici normali). Durata perioadei de remisie este variabilă. Uneori scurtă (câteva săptămâni), alteori mai lungă (câteva luni), în mod excepțional depășind 1-2 ani. Dispariția completă și definitivă a diabetului nu a fost însă comunicată. Remisia este deci totdeauna *tranzitorie*. Frecvența ei este mai mare (până la 70% din cazuri) în țările în care incidența DZ tip 1 este mai mare. În țara

TABELUL XII

Caracteristicile generale ale tipurilor 1 şi 2 de diabet

Particularitate	*Tipul 1*	*Tipul 2*
Ereditate	Concordanţă 30–50% la gemenii identici	Concordanţă 90% la gemenii identici
Baza genetică	Cromozomul 6, grupele HLA, defect în programarea imunităţii	Insulino-rezistenţă şi/ori deficienţă insulino-secretoare
Semne de autoimunitate	Prezente	Absente
Vârsta de debut	Mai ales sub 40 ani	Mai ales peste 40 ani
Indicele masei corpului	Scăzut	Mai ales crescut (80%)
Insulinemia plasmatică	Scăzută	Crescută
Glucagonul plasmatic	Crescut, supresibil la insulină	Crescut, nesupresibil la insulină
Tendinţa la cetoză	Marcată	Absentă
Tratament oral	Ineficient	Eficient

noastră este mult mai rară (circa 25% din cazuri) şi aproape totdeauna *parţială*. Se înregistrează mai frecvent la pacienţii trataţi la debut cu *insulino-terapie intensivă*.

Remisia tranzitorie a fost intensiv studiată în speranţa găsirii unei metode de prelungire indefinită a ei, ceea ce ar echivala cu vindecarea bolii. Studii efectuate de cercetători prea entuziaşti au raportat frecvenţe mai mari şi prelungiri spectaculoase ale remisiei la pacienţi trataţi cu imonudepresoare (Imuran, Ciclosporina, cortizonice), vaccin BCG sau, mai de curând, cu acid nicotinic sau nicotinamidă. Datele noastre duc la concluzia ca frecvenţa mai mare a remisiilor raportate s-a datorat urmăririi mai atente a acestor pacienţi şi tratamentului intensificat cu insulină, neexistând indicii de „vindecare" a DZ. De altfel, în momentul apariţiei DZ, aşa cum arăta încă din 1912 Paulescu, 90% din celulele β-secretorii pancreatice sunt deja ireversibil distruse. Celulele restante secretoare de insulină ar putea temporar să-şi amplifice funcţia (fig 23).

Deşi nu există un consens de conduită terapeutică în perioada de remisie, „atitudinea prudentă" adoptată de cei mai mulţi clinicieni este urmatoarea: continuarea insulino-terapiei chiar şi în doze mici (3–5 U/zi); respectarea regimului alimentar; autocontrolul frecvent al glicemiei şi glicozuriei.

După instaurarea tratamentului insulinic al pacienţilor cu DZ de tip 1, simptomele clinice ale bolii dispar. În următoarele luni se înregistrează un câştig ponderal important, pacientul revenind în curând la greutatea anterioară instalării bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicaţiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcţională a diferitelor sisteme îi permite o viaţă qvasi-normală.

TIPUL 2 DE DIABET: DEBUT ŞI EVOLUŢIE

Boala debutează, de regulă, după vârsta de 40 ani, la persoane prezentând exces ponderal. Simptomele tipice de diabet se întâlnesc în mai puţin de 1/3 din cazuri, reprezentând de fapt manifestarea unei tulburări datând de mai

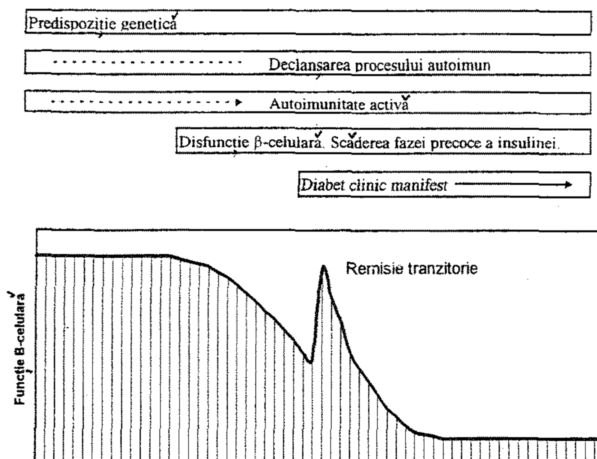


Fig. 23. – Reprezentarea schematică a fazelor evolutive ale DZ de tip 1, în care după debutul clinic al bolii, în circa 30% din cazuri se înregistrează „remisia tranzitorie".

mulţi ani. Instalarea relativ acută a bolii este pusă în legatură de către pacient de o intercurenţă, o afecţiune organică (colecistită acută, apendicită acută, infarct miocardic acut, pareză facială etc.) sau de un stres psihic. Unele dintre afecţiunile declanşatoare sunt independente de diabet, în timp ce altele reprezintă complicaţiile bolii ce evoluează subclinic sau paucisimptomatic de mai multă vreme.

Din tabelul XII rezultă că *insulinemia* plasmatică este crescută în termeni absoluţi. Raportate la glicemie, însă, ea este aproape invariabil mai mică decât insulinemia pe care o persoană nediabetică ar avea-o la aceeaşi valoare glicemică. Secreţia de *glucagon* este crescută şi nu poate fi normalizată nici după introducerea tratamentului oral. Postprandial, în special, glucagonemia creşte, explicând efectul hiperglicemiant prelungit al unui prânz standard.

O caracteristică a DZ de tip 2 este aceea a lipsei cetogenezei, în condiţiile în care un factor stresant induce o hiperglicemie severă. Aceasta poate fi explicată prin prezenţa unei secreţii insulinemice suficiente să inhibe lipoliza şi cetogeneza, dar nu şi hiperglicemia. O altă explicaţie ar putea fi legată de rezistenţa hepatică la glucagon, astfel încât nivelul malonil-Co A rămâne crescut, ceea ce inhibă oxidarea acizilor graşi şi cetogeneza.

În cadrul DZ de tip 2 există mai multe forme clinice:

– diabetul de tip „adult" (MODY), întâlnit la copil, pe care îl vom descrie separat;

– diabetul asociat cu obezitatea (circa 80%), care răspunde bine la dietă, scădere în greutate şi la medicaţia orală de tip fitodiab sau biguanidic;

– diabetul fără obezitate (circa 20% din cazuri), care răspunde bine la dietă şi tratament oral cu sulfonilureice;

– tipul de boală, care, în condițiile consumului de alcool, la pacienți tratați cu clorpropamid, prezintă o hiperemie intensă a feței. Această formă are o bază genetică distinctă;

– tipul 2 cu tendință către insulino-dependență.

Când indicațiile terapeutice sunt respectate, răspunsul tipului 2 de diabet la tratament este, în general, bun. Scăderea în greutate prin dietă și activitate fizică ameliorează sau chiar poate normaliza valorile glicemice. Când rezultatul este insuficient, tratamentul biguanidic sau cu fitodiab permit echilibrarea metabolică. La normoponderali, sulfonilureicele, asociate sau nu cu biguanide, permit o echilibrare metabolică acceptabilă. La un pacient bine echilibrat și fără complicații, simptomele bolii lipsesc. Ceea ce determină gravitatea bolii derivă din complicațiile sale, acute sau cronice.

DIABETUL SECUNDAR

În această grupă sunt incluse numeroase afecțiuni (tabelul XIII), care induc un DZ prin alte mecanisme decât cele care operează în DZ de tip 1 sau 2, considerate, ca *idiopatice* („de cauză necunoscută"), chiar dacă mecanismul lor a fost într-o măsură oarecare descifrat.

TABELUL XIII

Cauzele diabetului secundar

1. **Boli pancreatice**
- fibroza chistică (întâlnită la copil sau tânăr)*
- pancreatectomia pentru diferite afecțiuni
- pancreatite cronice, litiaza pancreatică, chist pancreatic
- cancerul pancreatic sau alte afecțiuni tumorale
- diabetul tropical
- hemocromatoza

2. **Boli endocrine**
- sindromul Cushing
- acromegalia
- tireotoxicoza
- feocromocitomul

3. **Diabet indus medicamentos**
- cauze multiple (vezi tabelul XI), cel mai ades diabetul steroidic sau tiazidic

4. **Boli hepatice**
- ciroza hepatică

5. **Anomalii ale receptorului insulinic**
- lipodistrofia (diabetul lipoatrofic)
- acanthosis nigricans (tipurile A, B și C)
- leprechaunismul

6. **Sindroame genetice**
- anomalii cromozomice: trisomia 21; sindroamele Klinefelter și Turner
- boli neuromusculare: sindroamele Wolfram; ataxia Fredrich; Laurence–Moon–Biedl; de Refsum; d'Alstrom
- sindroamele progerice: Hutchinson–Gilford; Cookgayne; Werner

7. **Alte sindroame**
- sindromul Laron, glicogenoza de tip 1 și altele

* Poate fi inclus și printre sindroamele genetice

În toate formele de diabet secundar, tulburarea de glicoreglare este moderată, tabloul clinic fiind dominat de tulburările ce caracterizează afecțiunea de bază. Cele mai multe dintre ele se întâlnesc la copil și nu necesită tratament insulinic. Insulino-terapia poate fi însă uneori necesară, ca de exemplu, la pacienții care au suferit pancreatectomie.

DIABETUL COPILULUI ȘI TÂNĂRULUI

Deși prevalența diabetului la copil este mică, totuși problemele ridicate de această boală în cea mai dinamică (dar în același timp și cea mai critică) perioadă a vieții sunt dintre cele mai dificile. Chiar dacă numărul copiilor diabetici nu este foarte mare, trebuie avut în vedere că acești pacienți vor trăi cu această boală, 40 sau chiar 50 de ani. După câțiva ani de supraveghere pediatrică, ei vor fi transferați rețelei de diabetologie.

DZ apărut înainte de 20 de ani este aproape totdeauna insulino-dependent (de tip 1). El trebuie diferențiat de tulburările de glicoreglare ce apar uneori după naștere („diabetul tranzitor al nou-născutului") și care se datorește imaturității aparatului secretor β-celular.

Diabetul copilului și adolescentului. Diabetul apare înaintea vârstei de 1 an în mod cu totul excepțional și destul de rar înaintea vârstei de 10 ani. O creștere marcată a incidenței sale se înregistrează în perioada pubertății și adolescenței. Două sunt obiectivele majore ale tratamentului la acești pacienți: (a) adaptarea insulino-terapiei (circa 0,8–0,9 U/kg corp) la o dietă și o activitate fizică normală, în vederea unei creșteri și dezvoltări corespunzătoare; (b) evitarea instalării unor complexe psihice care se pot grefa ușor pe fondul hipersensibilității specifice acestei vârste.

Diabetul copilului de tip adult (MODY). MODY („*Maturity Onset Diabetes in Young*") este o formă de boală care seamănă cu tipul 2 de diabet, dar apare înainte de 25 ani. Această formă este rară, apare în prima parte a vieții și, spre deosebire de tipul 2 clasic, nu se însoțește, de regulă, de exces ponderal. Răspunde bine la tratamentul oral, insulino-terapia putând fi necesară ocazional în perioadele de infecții acute sau intercurente. MODY este o boală autozomală dominantă, a cărei transmitere nu este legată de grupele HLA. Defectul genetic constă în absența *glucokinazei* (a cărei genă se află pe cromozomul 19), enzimă cheie în metabolismul intermediar al glucozei, în special în celulele hepatice și insulele Langerhans. Hexokinaza funcționează i.c. ca un „senzor" pentru glicemie, declanșând în celulele β-pancreatice secvențele metabolice care duc la secreția insulinei. În absența ei, glicemia nu mai este „simțită", secreția de insulină nu mai este stimulată, valorile glicemice, numai moderat crescute, menținându-se în mod cronic, ca și cum reglarea glicemiei s-ar realiza la un nivel mai înalt.

Evoluția clinică a bolii este relativ benignă. Complicațiile prezente sunt mai mult de tip „macroangiopatic". Răspunsul la dietă și medicație orală este bun.

Diabetul instabil *(„Brittle Diabetes")*. Nu există o definire precisă a grupului de pacienți care se caracterizează printr-un echilibru metabolic dificil, la care alternanța hiperglicemiilor (eventual cu episoade de cetoză), cu cea a hipoglicemiilor, se poate înregistra impredictibil și într-un interval de timp

scurt. Cei mai mulți pacienți incluși în această categorie sunt copii sau adolescenți. Tulburările endocrine din perioada pubertară (însoțite de insulino-rezistență), participă în mod indubitabil, determinând medicul să crească doza de insulină. Hipoglicemiile repetate sunt urmarea creșterii dozelor de insulină, dictate de hiperglicemiile reacționale. Marja de ajustare a dozei de insulină este mică. Două unități în plus pot induce hipoglicemii, iar două unități în minus, hiperglicemii alarmante (peste 400 mg/dl). Profilul glicemic (6 glicemii determinate la 3-6 ore interval, în general la 2 ore după mese) indică un perimetru de oscilații glicemice care poate depăși 300 mg/dl (între 50 mg/dl și 350 mg/dl, de exemplu).

Cauzele labilității metabolice pot fi:

– *doze de insulină prea mari,* administrate în una sau două prize. Aceeași doză de insulină, repartizată în 3 sau 4 prize, evită de regulă, atât hiperglicemiile postprandiale cât și hipoglicemiile tardive

– *dezechilibrele endocrine,* legate de pubertate sau de ciclul menstrual la fetițe. De altfel, diabetul instabil se întâlnește mai frecvent la fete, în grupa de vârstă 12-24 ani, adesea prezentând exces ponderal și frecvent amenoree secundară;

– *cauze infecțioase,* uneori chiar minore (granuloame dentare, anexite, infecții urinare), dar și cele majore (tuberculoza pulmonară, de exemplu) pot explica diabetul instabil;

– *cauzele psiho-sociale* se referă la copiii proveniți din familii dezorganizate sau care au un grad de inteligență scăzut, fiind practic incapabil de a înțelege logica tratamentului.

„Diabetul instabil“ a fost uneori atribuit unui „medic instabil“, adică a unui medic puțin familiarizat cu problematica dificilă a acestor cazuri și, în consecință, cu educarea și îngrijirea necorespunzătoare a acestor pacienți.

Realitatea acestor cazuri și, mai ales, dificultatea îngrijirii lor rezultă din constatarea că, la o parte din acești pacienți, decompensări majore (cetoacidoze sau come hipoglicemice) pot fi înregistrate chiar și în cursul spitalizării, când se consideră că programul de viață și de tratament sunt corespunzătoare.

Infantilismul diabetic și tulburările de sexualizare. Unul din indicatorii cei mai valabili ai îngrijirii corespunzătoare a diabetului survenit în copilărie este creșterea și dezvoltarea corespunzătoare. O întârziere în creștere a fost pusă pe seama scăderii gradului de insulinizare și a factorului insulinic de creștere (IGF1), peptid hormonal produs de ficat ca răspuns la un stimul hipofizar. Ea se întâlnește cu atât mai frecvent cu cât gradul dezechilibrului metabolic înregistrat în perioada de creștere și dezvoltare a fost mai marcat.

Infantilismul diabetic se manifestă prin întârziere în creștere și dezvoltarea oaselor la băieți, hipodezvoltarea caracterelor secundare sexuale, iar la fetițe, prin întârzierea menarhei, ulterior amenorei prelungite. Uterul infantil este frecvent constatat.

Când caracterele sexuale secundare sunt normale, amenoreea se tratează cu administrarea de etinilestradiol, zilnic câte o tabletă de 0,02 mg timp de 21 zile; din a 15-a până în a 21-a zi se asociază câte o tabletă de 10 mg de acetat de medroxiprogesteron.

O altă formulă terapeutică pentru reluarea ciclului menstrual poate fi: administrarea în zilele de 1, 10 și 20 a câte 1 fiolă de estradiol (25 000 U), asociată în zilele de 17, 19 și 21 de câte 1 fiolă de progesteron.

Sindromul Mauriac. Acest sindrom reprezintă, de fapt, o complicație severă a diabetului caracterizată prin triada: întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală (copilul rămâne cu o înălțime < 150 cm); obezitate facio-tronculară de tip cushingoid (expresia hipercortizolismului endogen) și hepatomegalie importantă (datorată încărcării glicogenice și lipidice), asociată cu alterări funcționale hepatice mergând până la ciroză. La acest tablou se asociază, de regulă, infantilismul genital. Acest sindrom se întâlnește relativ rar (circa 3% din diabeticii cu debut sub 15 ani), în unele țări el nemaifiind întâlnit.

Sindromul Mauriac este consecința unui tratament necorespunzător, care poate fi: priză unică de insulină (total neindicată la copii); diete dezechilibrate (hiperlipidic, hipoproteic și hipoglucidic); lipsă de educație și de îngrijire corespunzătoare a bolii.

5. FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLICE DIN DZ

CARACTERUL GENERALIZAT AL TULBURĂRILOR

În anul 1920, când a descoperit insulina, Paulescu a demonstrat că hormonul antidiabetic pancreatic acționează deopotrivă asupra metabolismelor glucidic, lipidic și proteic. După 75 ani, afirmația poate fi susținută pe numeroase și solide date clinice, biochimice, anatomopatologice și experimentale. Mai mult decât oricare altă afecțiune, diabetul se dovedește a fi o boală a întregului organism. Direct sau indirect, mai mult sau mai puțin, toate căile metabolice, toate celulele, țesuturile și organele prezintă modificări a căror amploare depinde, în mare, de trei factori: *bagajul genetic al individului, gradul de dezechilibru metabolic* și *durata acestuia.*

Parcurgând multiplele tulburări menționate în tabelul XIV trebuie făcută o remarcă: apariția lor nu este obligatorie. Ele pot fi în cea mai mare măsură prevenite, dacă se reușește să se corecteze „cauza" primară și esențială, care este *hiperglicemia.* Studiul recent efectuat în SUA, cunoscut sub numele DCCT („Diabetes Control and Complications Trial") a demonstrat că menținerea unei „normoglicemii" poate preveni aproape totdeauna apariția complicațiilor cronice sau le poate întârzia evoluția atunci când ele deja s-au instalat. Urmărind obținerea „normoglicemiei", în mod implicit se va realiza și corectarea celorlalte tulburări metabolice secundare și interrelate.

Trebuie totuși menționat faptul că în ciuda eforturilor de obținere a „normoglicemiei", metodele terapeutice de care dispunem în prezent nu pot decât să suplinească sau să corecteze parțial scăderea absolută (în DZ de tip 1) sau relativă (în DZ de tip 2) a secreției insulinice β-pancreatice. În special, în ceea ce privește tipul 1 de diabet, care necesită insulino-terapie exogenă, trebuie menționat faptul că aceasta din urmă este în mare măsură „nefiziologică", întrucât, în mod obișnuit, insulina se secretă în vena portă (având ca prim sediu de acțiune ficatul), în timp ce administrarea terapeutică a insulinei se face în țesutul subcutanat. În acest caz concentrația portală a insulinei va fi totdeauna inferioară celei înregistrate postprandial la persoanele normale. Aceasta ar explica acele cazuri în care, în ciuda unui echilibru metabolic considerat ca bun,

Tabelul XIV

Unele tulburări sistemice din diabetul zaharat

- tulburări cardiace (miocardopatia diabetică) și vasculare (macro și microangiopatia diabetică)
- tulburări nervoase (neuropatia diabetică)
- tulburări ale țesutului adipos (deficit ponderal în tipul 1, exces ponderal în tipul 2 de diabet)
- tulburări ale țesutului osos (osteopenia diabetică)
- tulburări ale țesutului conjunctiv (modificări trofice cutanate, limitarea mobilității articulare)
- tulburări ale țesutului muscular (scăderea forței musculare, atrofii musculare)
- tulburări ale funcției hepatice (încărcare grasă sau glicogenică a ficatului)
- tulburări ale sistemului de apărare (rezistență scăzută la infecții)
- tulburări digestive, genitourinare sau respiratorii (secundare neuropatiei vegetative)
- modificări secundare în funcția altor glande endocrine (suprarenală, tiroidă, hipofiză, gonade)

instalarea complicațiilor cronice nu poate fi prevenită, după cum, în alte cazuri, aceste complicații cronice nu apar, în ciuda unui echilibru metabolic precar. Pentru a explica aceste „inadvertențe", au fost incriminați unii factori genetici de „susceptibilitate crescută" și respectiv de „rezistență" față de complicațiile cronice.

MORTALITATEA ÎN DZ

Speranța de viață a pacienților diabetici reprezintă cel mai important indicator *global* al calității îngrijirii acestor bolnavi. Această speranță de viață variază în funcție de vârsta de debut a diabetului (fig. 24). În ciuda progreselor terapeutice înregistrate atât pentru tipul 1 cât și pentru tipul 2 de diabet, durata medie de supraviețuire a acestor pacienți continuă să fie cu circa 10 ani mai mică decât a persoanelor nediabetice. Scăderea speranței de viață este cu atât mai mare cu cât vârsta de debut a DZ este mai mică. Cea mai afectată grupă este cea cuprinsă între 0 și 14 ani. Totuși, chiar și la acești pacienți, durata de supraviețuire după debutul bolii a crescut, în țara noastră, de la 3 ani în 1942, la peste 35 de ani în prezent (fig. 25).

Principalele cauze de mortalitate sunt reprezentate de complicațiile cardiovasculare, insuficiența renală cronică și bolile infecțioase, deși complicațiile acute (comele hiperglicemice sau hipoglicemice) mai sunt încă grevate de o mortalitate care în centrele nespecializate, se apropie de 10–15% din cazuri.

Atât complicațiile acute (cu excepția comei hipoglicemice), cât și cele cronice, au o cauză comună: *insuficiența absolută sau relativă de insulină.* Instalarea acută a acesteia poate induce hiperglicemie severă, asociată cu tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice complexe. *Evoluția cronică a hiperglicemiei* induce o serie de modificări care stau la baza apariției complicațiilor cronice specifice diabetului. Ele au o etiopatogenie comună, astfel încât, aceasta va fi expusă ca preambul la descrierea individuală a nefropatiei, retinopatiei, neuropatiei, gangrenei diabetice, precum și a complicațiilor macrovasculare.

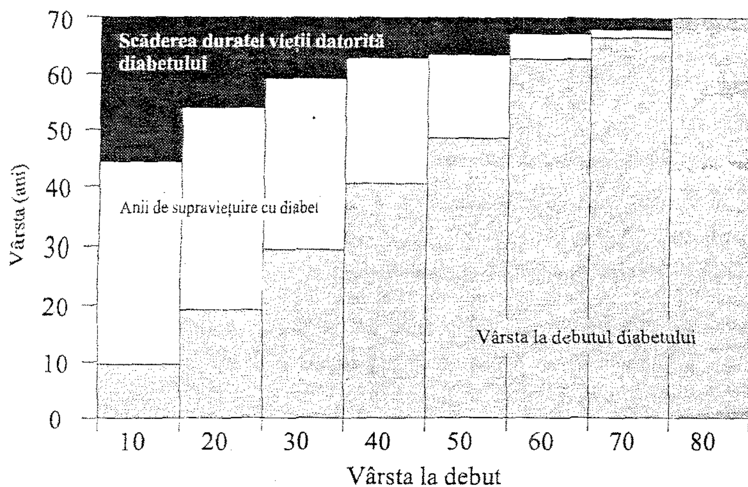


Fig. 24. – Speranța de viață a pacienților diabetici în România, în funcție de vârsta de debut a bolii și implicit, a tipului de DZ.

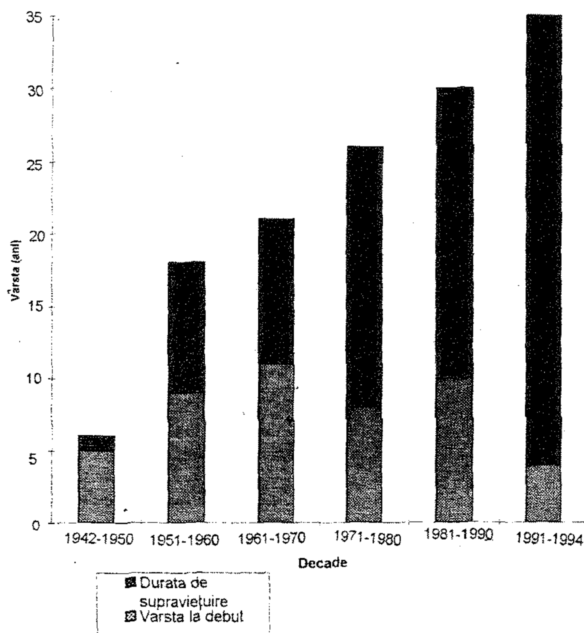


Fig. 25. Durata medie de supraviețuire a pacienților diabetici cu debut înaintea vârstei de 14 ani a crescut progresiv din 1942 până în prezent, de la circa 3 ani la circa 35 ani.

FACTORUL GENETIC

Există date care conțin ideea unei predispoziții genetice, pentru un anumit tip de complicații cronice.

Printre genele de *susceptibilitate* pentru complicațiile cronice degenerative ale diabetului zaharat, menționăm gena ce codifică enzima de conversiune a angiotensinei, situată pe cromozomul 17 în pozitia q23. Între structura genetică, nivelul plasmatic al enzimei de conversiune și hipertensiune sau coronaropatie au fost constatate corelații care ar putea explica susceptibilitatea unor persoane pentru complicații cardiovasculare (cardiopatie ischemică).

Același polimorfism în exprimarea genei enzimei de conversiune a fost implicat și în apariția nefropatiei diabetice, aceasta din urmă fiind considerată un factor de risc cardiovascular independent.

Alte gene cu potențial de susceptibilitate pentru bolile cardiovasculare sunt cele care controlează metabolismul lipoproteinelor plasmatice. Polimorfismul apolipoproteinei E (codificată pe cromozomul 19) indică prezența unor izoforme cu potențial aterogen. De asemenea, gena apolipoproteinei *a* (asemănătoare structural cu gena plasminogenului), în asociere cu apolipoproteina B, formează apolipoproteina Lp(a), producând o inhibiție competitivă la nivelul sistemului de fixare a plasminogenului pe fibrină. Modificări în structura acestor gene pot explica relația dintre creșterea lipidelor plasmatice și trombogeneză.

HIPERGLICEMIA CRONICĂ

Glucoza este un metabolit fiziologic esențial, a cărui concentrație plasmatică este reglată extrem de eficient prin interacțiunea dintre insulină (singurul hormon hipoglicemiant) și a hormonilor de contrareglare (în esență glucagon, catecolamine și cortizol). O autoreglare fizico-chimică participă alături de reglarea hormonală pentru evitarea scăderilor glicemice sub 60 mg/dl sau a unor creșteri glicemice peste 150 mg/dl. În mod normal, orice creștere a glicemiei peste 110 mg/dl este rapid (în mai putin de 30 minute) și eficient readusă la valoarea de bază, prin stimularea glicogenezei (adică a depozitării glucozei sub formă de glicogen în ficat și țesutul muscular). Dimpotrivă, în condiții de scădere a glicemiei sub 60–70 mg/dl, creșterea glicemică este asigurată prin procesul de glicogenoliză exclusiv hepatică, proces controlat de catecolamine și glucagon.

Efectele negative ale hiperglicemiei cronice caracteristice DZ au fost explicate prin ipoteza *glucotoxicității* conform căreia complicațiile cronice diabetice ar fi consecința directă și indirectă a acestor creșteri glicemice persistente. Deși termenul nu este bine ales (glucoza, prin ea însăși, nu poate fi toxică), totuși hiperglicemia cronică poate duce la o serie de modificări metabolice în lanț, capabile să explice multe din complicațiile cronice diabetice. În acest sens există mai multe argumente:

– gravitatea leziunilor microangiopatice și neuropatice pare a fi direct proporțională cu mărimea hiperglicemiei și cu durata ei. Cercetările sistematice întreprinse în ultimele două decenii (ultimul și cel mai convingător fiind studiul DCCT) au stabilit că obținerea unei „normoglicemii“ este capabilă să prevină apariția acestor complicații;

– leziuni degenerative cronice specifice (în special retiniene, renale şi nervoase), apar nu numai în diabetul spontan, dar şi în diabetul indus prin pancreatectomie sau în diabetul experimental la animale. Fără inducerea hiperglicemiei, aceste leziuni nu apar;

– transplantul unui rinichi normal, unui pacient diabetic, este relativ rapid urmată de apariţia leziunilor specifice nefropatice, dacă glicemia persistă. Acestea însă nu se mai produc dacă, paralel cu transplantul renal, se realizează şi un transplant pancreatic, capabil să menţină valorile glicemice în limite normale;

– în fine, leziunile specifice DZ nu pot fi niciodată întâlnite în absenţa hiperglicemiei. Când, totuşi, leziuni de tip neuropatic sau microangiopatic sunt înregistrate la unele persoane nediabetice, totdeauna poate fi depistată o cauză, alta decât hiperglicemia, care le poate explica.

În concluzie, *hiperglicemia* este factorul patogenetic esenţial pentru inducerea unor leziuni anatomice specifice în diferite organe. Întrucât *glucoza* nu poate fi considerată un metabolit toxic, efectele negative ale hiperglicemiei se exercită prin forţarea de către hiperglicemie a unor căi metabolice anormale, care vor sta la baza apariţiei leziunilor cronice specifice diabetului zaharat. Dintre modificările metabolice secundare hiperglicemiei menţionăm: *glicozilarea proteinelor*, acumularea intermediarilor *căii poliol* şi producerea excesivă a *radicalilor oxizi*. Deşi acţiunea lor este intercondiţionată, din motive didactice, ele vor fi tratate separat.

GLICOZILAREA PROTEINELOR

Metabolismul proteic este profund alterat în condiţii de hiperglicemie cronică. Aceste alterări se produc pe două căi diferite: (a) prin procese de glicozilare neenzimatică şi (b) prin glicozilare enzimatică. Semnificaţia lor este oarecum diferită.

(a) *Glicozilarea neenzimatică* se face proporţional cu concentraţia glucozei din sânge şi cu durata menţinerii ei, fără o mediere enzimatică. Glucoza (dar şi fructoza şi galactoza) se fixează pe extremitatea N-terminală a lanţului peptidic, formând iniţial o bază Schiff (Aldimina) instabilă, apoi, printr-o rearanjare de tip Amadori, se formează o cetoamină stabilă numită fructozamină (fig. 26).

Catabolismul proteinelor glicozilate dă naştere *produşilor finali de glicozilare avansată,* reprezentaţi de pigmenţii bruni, care realizează legături peptidice încrucişate anormal, prezente mai ales între moleculele de colagen.

Toate proteinele corpului, atât cele structurale cât şi cele circulante, pot suferi procese de glicozilare neenzimatică. Acestea pot modifica structura şi funcţia proteinelor din vase, nervi, ficat, piele şi alte organe. Glicozilarea proteinelor plasmatice (în special a albuminelor) modifică legarea lor de membrana bazală a endoteliilor vasculare, participând la trecerea lor excesivă în spaţiul extracelular sau în urina finală.

Glicozilarea lipoproteinelor scade catabolismul LDL şi accelerează catabolismul HDL, tulburări care pot explica în parte apariţia modificărilor macroangiopatice. În plus, s-a constatat că produşii avansaţi de glicozilare pot stimula sinteza de interleukin 1, care la rândul său are un efect de proliferare a fibroblaştilor, a celulelor musculare, a celulelor mezangiale şi endoteliale,

HC=O		HC=N–R		CH_2–N^+H_2–R
HOCOH	Reacție neenzimatică reversibilă	HCOH	Reacție neenzimatică ireversibilă	C=O
R–NH_2+HCOH	<::::::::::::::>	HOCH	---------------> Amadori	HOCH
HCOH		HCOH		HCOH
CH_2OH		HCOH		HCOH
		CH_2OH		CH_2OH
Glucoza		Aldimina (baza Schiff)		Cetoamina (fructozamina)

HbA	<:::::::::::::::::> rapid, dar ireversibil	preHbA1c	------------------> lent, dar ireversibil	HbA1c

Fig. 26. – Schema glicozilării neenzimatice a proteinelor. În partea de jos este indicată formarea HbA1c care se face pe azotul terminal al valinei, aparținând lanțului B.

care fac parte dintre leziunile inițiale în procesele degenerative. La aceasta se adaugă diminuarea sintezei proteoglicanilor purtători de sarcini electrice care determină o modificare a „structurii electrice tisulare și endoteliale" cu efecte negative asupra fenomenelor de atracție și respingere intermoleculară. La nivelul glomerulului renal, această „leziune electrică" pare a fi substratul funcțional al creșterii eliminării urinare de albumină.

În fine, s-a sugerat că proteinele glicozilate devin mai susceptibile la *stresul oxidativ*. Produșii avansați de glicozilare pot fi identificați în diferite structuri datorită fluorescenței lor caracteristice. Aminoguanidina este unul din compușii care poate inhiba procesul de glicozilare neenzimatică, motiv pentru care a fost propusă ca mijloc de prevenire a complicațiilor degenerative cronice.

(b) *Glicozilarea enzimatică a proteinelor* este încă și mai importantă pentru înțelegerea complicațiilor cronice diabetice. Glicoproteinele și proteoglicanii, componente importante ale proteinelor structurale vasculare, nervoase și colagenice sunt sintetizați pe cale enzimatică, cu participarea glucozei. Un exemplu de glicozilare enzimatică a colagenului, cu două molecule de glucoză, este redată în fig. 27.

Biosinteza polizaharidelor și a glicoproteinelor depinde în mare măsură de disponibilitatea glucozei în mediu. O importanță deosebită în inducerea complicațiilor cronice diabetice o are glicozilarea proteoglicanilor, care sunt lanțuri polizaharidice atașate covalent de un lanț peptidic. Glicozaminoglicanii sunt polianioni, întrucât ei posedă grupări carboxilice ale acizilor uronici ori sulfat. Proteoglicanii din membrana bazală glomerulară a capilarelor, cu greutate moleculară între 200 000–350 000 daltoni, joacă un rol important în creșterea grosimii membranei bazale și în procesul de filtrare glomerulară, datorită sarcinilor lor negative.

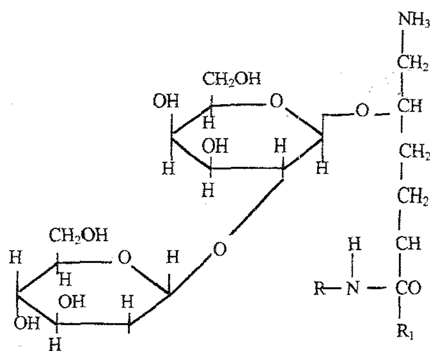


Fig. 27. – Glicozilarea neenzimatică a colagenului cu două molecule de glucoză.

În condiții de hiperglicemie, sinteza colagenului este crescută, iar degradarea lui încetinită. Acumularea lui în membrana bazală glomerulară explică îngroșarea acesteia până la de 3–5 ori grosimea normală (8 000 Å față de normalul de 2 000 Å). Procesul este împiedicat de tratamentul insulinic atât în diabetul experimental cât și la om.

Procesul de glicozilare a moleculelor de colagen sau din alte structuri proteice se regăsește, de asemenea, în piele (explicând îngroșarea acesteia și frecvența creșterii tulburărilor trofice cutanate), în gingii (explicând frecvența mare a parodontopatiei la diabetici), în mușchi și tendoane (explicând performanțele fizice scăzute ale diabeticului dezechilibrat, precum și frecvența mai mare a cheiro-artropatiei, cu scăderea mobilității articulare).

La nivelul inimii (unde există o rețea complexă de colagen care unește miocitele de capilare), alterarea colagenului poate explica *miocardopatia diabetică*, de natură dismetabolică și poate microangiopatică.

Glicozilarea enzimatică a proteinelor conținând acid sialic, scade încărcarea electronegativă a acestora cu multiple consecințe: la nivelul glomerulului renal, aceasta va diminua respingerea fiziologică față de albuminele plasmatice (încărcate și ele negativ), crescând pierderea lor în urină. La nivelul vaselor sistemice, scăderea electronegativității endoteliului va duce la creșterea adezivității plachetare sau proteice (fibrinogen, alți factori de coagulare), acestea putând fi primele secvențe fiziopatologice ale modificărilor degenerative micro- și macrovasculare.

La nivelul nervilor, cristalinului, ficatului sau altor organe, glicozilarea proteinelor poate participa, în apariția neuropatiei diabetice, a cataractei, a hepatopatiei dismetabolice etc.

ACTIVAREA CĂII POLIOL

În mod obișnuit, aproape toată glucoza este metabolizată trecând prin etapele de Glucoza 6-P și Fructoza 6-P, după care urmează etapele glicolizei anaerobe și a oxidării în ciclul Krebs. Un mic procent din glucoză (circa 5%) ia cea de a doua cale denumită „calea poliol" în care sunt produse cantități importante de sorbitol și fructoză. Această a doua cale alternativă de metabolizare a glucozei este mediată enzimatic de *aldozo-reductază* și *sorbitol-dehidrogenază,* acționând în prezența sistemelor NADPH/NADH. Aceste enzime sunt prezente în celulele nervoase Schwann, celulele endoteliale, unele epitelii vasculare, cristalin, glomerul renal, epiteliul retinian și insulele Langerhans. Producția excesivă a

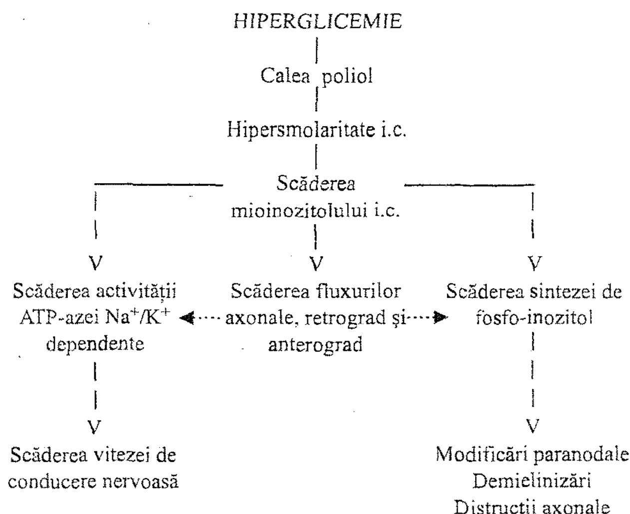


Fig. 28. – Efectele neuronale ale activități crescute a căii poliol.

sorbitolului și fructozei, substanțe osmotic active vor avea drept consecință o acumulare în structura respectivă a conținutului de apă, cu efecte negative asupra altor intermediari metabolici dintre care menționăm: scăderea concentrației de mioinozitol (component structural important în multe țesuturi), eliminarea defectuoasă a radicalilor oxizi datorită scăderii de glutation, vitamina C, vitamina E și modificării potențialului de oxidoreducere prin depleție de NAD.

Mioinozitolul (compus structural înrudit cu glucoza) se găsește în majoritatea celulelor animale și vegetale. Datorită analogiei structurale cu glucoza, în celulele retiniene renale și nervoase, competiția de transport i.c. între cele două molecule duce la depleția celulară de mioinozitol și, ulterior, la alterarea potențialului de oxido-reducere și scăderea activității proteinkinazei C. Prin aceasta, metabolismul diferitelor țesuturi poate fi profund modificat.

(a) *La nivelul nervului* se înregistrează o alterare a fluxurilor nutritive anterograd și retrograd. Această tulburare explică fenomenul de „*dying back*" (distrugerea nervului începând de la periferie și progresând către corpul celular). Modificarea fluxurilor metabolice celulare poate fi secundară hiperosmolarității din celulele Schwann, precum și scăderii ATP-azei dependente de Na^+ și K^+. Consecința fiziopatologică este scăderea vitezei de conducere nervoasă și diminuarea sensibilității periferice a diferiților receptori (tactili, dureroși, termici, nociceptori, vibratori) specifici sesizării modificărilor termice, vibratorii, nociceptoare, iar din punct de vedere anatomic, instalării unor procese de demielinizare din ce în ce mai pronunțată, ajungând în final la o adevărată „pustiire nervoasă periferică", asociată unor modificări structurale importante

la nivelul nodurilor Ranvier (fig. 28). Procese asemănătoare pot fi evidențiate și în nervul optic, în ganglionii nervoși paravertebrali sau în centrii nervoși superiori.

(b) *La nivelul rinichiului* – aldozo-reductaza se întâlnește în podocitele glomerulare, în tubii contorți distali și în ansa Henle. În diabetul indus la șobolani, printre modificările întâlnite se numără creșterea intermediarilor căii poliol, depleția de mioinozitol și scăderea activității ATP-azei $Na^{+}K^{+}$. Ele preced instalarea proteinuriei, care poate fi prevenită prin administrare de Sorbinil (inhibitor al aldozoreductazei). Hiperglicemia ar stimula exprimarea aldozo-reductazei sub influența stresului osmotic, activând astfel calea poliol.

(c) *Retinopatia, cataracta și cheiro-artropatia diabetică* pot fi explicate, într-o oarecare măsură prin hiperactivitatea căii poliol în celulele murale ale retinei. Acumularea în cristalin a intermediarilor căii poliol se asociază altor tulburări, precum: creșterea i.c. a Na^{+} și scăderea K^{+}, a glutationului redus și a mioinozitolului. Modificările corneene de tip ulcerativ (keratopatie) au fost și ele explicate prin acumularea intermediarilor căii poliol în endoteliul și epiteliul cornean.

Teoria etiopatogenetică a complicațiilor cronice diabetice implicând activitatea căii poliol are un suport experimental, la animal, destul de solid. Interceptarea acestei căi folosind inhibitorii de aldozo-reductază (Sorbinil, Alcovil, Tolrestat, Ponalrestat și altele) previne acumularea intermediarilor căii poliol și duce la retrocedarea unor tulburări specifice: ameliorarea vitezei de conducere nervoasă, scăderea microproteinuriei sau prevenirea cataractei. La om, eficiența acestei clase medicamentoase noi nu a fost suficient de convingătoare, în ciuda numărului mare de studii efectuate până în prezent și a unor rezultate aparent încurajatoare.

STRESUL OXIDATIV SAU COMPUȘII OXIDANȚI

În cursul proceselor intermediare obișnuite apar o serie de compuși oxidanți extrem de reactivi, numiți *radicalii oxizi* (oxigenul atomic, apa oxigenată, radicalul hidroxid). În milionimi de secundă, ei sunt neutralizați de către substanțele antioxidante naturale (tabelul XV). Unele dintre ele limitează producția lor (substanțele antioxidante primare), în timp ce altele (substanțele antioxidante secundare) refac moleculele atacate de radicalii oxizi.

Sistemul oxidativ a fost implicat atât în explicarea procesului de îmbătrânire, cât și în explicarea (evident, parțială) a complicațiilor cronice degenerative neuro-vasculare din DZ. Ambele procese au multe elemente comune.

În condiții de hiperglicemie are loc o activare a procesului de *autooxidare* a glucozei. Aceasta, ca orice hidroxialdehidă poate suferi o enolizare, reducând oxigenul molecular, care, în prezența unui metal (Fe^{2+}, Cu^{2+}) duce la formarea de radicali liberi OH^{-} extrem de reactivi. Aceștia sunt capabili să altereze acizii nucleici, precum și numeroase molecule lipidice sau proteice.

Peroxidarea lipidelor (în special a LDL) pare a juca un rol important în inducerea leziunilor macrovasculare întâlnite atât în diabetul zaharat, cât și în boala aterosclerotică. La pacienții diabetici, procesul de oxidare lipidică interesează atât lipidele circulante cât și cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină.

TABELUL XV

Substanțele antioxidante ale oxigenului

I. Substanțele antioxidante
1. Procese enzimatice
Superoxid dismutază: $O_2 + O_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Catalază: 2H2O -> 2H2O + O2
Selenium - glutation - peroxidază: LOOH + 2GSH -> LOH + GSSG + H_20
Fosfolipid hidroxiperoxid glutation peroxidază

2. Procese neenzimatice
Antioxidanți liposolubili: vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina A (carotenoizi), quinonele etc.
Antioxidanți hidrosolubili: vitamina C, glutationul, acidul uric
3. Proteinele plasmatice antioxidante: transferina, ceruloplasmina, haptoglobina, albumina etc.

II. Sistemele antioxidante secundare
1. Refacerea DNA-ului oxidat: NAD, vitamina B12, folat, endonucleaze, ligază
2. Refacerea lipidelor oxidate: fosfolipază
3. Refacerea proteinelor oxidate: enzimele proteolitice

Nu se știe în ce măsură hiperglicemia și autooxidarea exagerată a glucozei sau, dimpotrivă, scăderea capacității antioxidante înregistrată la diabetici sunt responsabile de exagerarea proceselor oxidative (fig. 29).

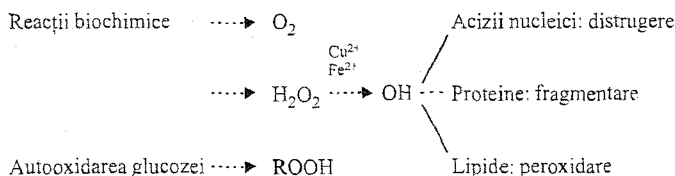


Fig. 29. - Modificările patologice induse de radicalii oxizi.

În ultimii ani, s-a înregistrat un interes crescând față de rolul potențial protector antiaterosclerotic al vitaminelor antioxidante E, A și C, atât la diabetici cât și la nediabetici. Deși studiile efectuate nu permit concluzii certe, corectarea unor deficiențe în aportul vitaminic sau al altor compuși antioxidanți (glutation, antociani, carotenoizi), trebuie avută în vedere, preferând totdeauna o abordare nutrițională și nu farmacologică a corectării deficitelor existente.

MODIFICĂRI HEMOREOLOGICE ȘI HEMOSTATICE

Complexitatea proprietăților reologice ale sângelui, marea diversitate a condițiilor de scurgere intravasculară, legate, în special, de variațiile debitelor locale și de geometrie a patului vascular, face dificilă, dar interesantă analiza alterărilor macrovasculare sau microvasculare, apărute în diferite regiuni (vase mari cerebrale, coronariene sau ale membrelor inferioare; vasele mici retiniene, renale, cutanate sau musculare).

Vâscozitatea sângelui este determinată de vâscozitatea plasmei, de hematocrit, de deformabilitatea eritrocitelor și de capacitatea lor de a forma rulouri. La pacienții diabetici eritrocitele sunt mai rigide (mai puțin „deformabile"), datorită modificărilor membranei celulare, legate la rândul lor de glicozilarea proteinelor, inclusiv a hemoglobinei.

În apariția complicațiilor *macrovasculare* un rol important este jucat de modificarea unor factori de hemostază (tabelul XVI).

TABELUL XVI

Modificări ale factorilor de hemostază întâlniți la pacienții diabetici

Factorii procoagulanți	Factorii antitrombotici
– hiperreactivitate plachetară	– scăderea heparansulfatului
– sinteză crescută de tromboxan plachetar	– scăderea prostaciclinei
– fibrinogen crescut*	– creșterea proteinei C
– factor Von Wilebrandt crescut**	– creșterea trombomodulinei
– factorii VII, VIII și X crescuți	– scăderea fibrinolizei

* sursă de fibrină pentru formarea trombusului vascular sub acțiunea trombinei
** joacă rol în hemostaza primară

Funcția trombocitelor este modificată în sensul creșterii agregării lor, ca răspuns la unii agoniști (colagen, ADP). Liza plachetară precoce duce la eliberarea de tromboxan și de β-tromboglobină, ambele crescute la diabeticii aflați în dezechilibru metabolic. De aici interesul tratamentului antiagregant plachetar cu aspirină (în doze de 100–200 mg/zi, timp îndelungat) sau dipiridamol.

MODIFICĂRI LIPIDICE LA DIABETICI

Dislipidemiile nu sunt caracteristice DZ. La acești pacienți, însă, ele prezintă două particularități importante:

(1) fată de frecvența de circa 20% înregistrată în populația nediabetică, un tip clasic de dislipemie este întâlnit în DZ dezechilibrat între 50–65% din cazuri, iar în cel echilibrat în circa 25% din cazuri. Studii recente, însă, au constat că la pacienții diabetici, chiar atunci când valorile lipidelor plasmatice (lipide totale, trigliceride, colesterol) sunt în limite normale, totdeauna pot fi

puse în evidență modificări lipoproteice calitative importante, fapt care ar putea explica frecvența deosebit de mare a leziunilor angiopatice înregistrată la acești pacienți;

(2) spre deosebire de tipurile de dislipemie întâlnite în populația generală, în care hipercolesterolemia ocupă o poziție centrală, în dislipemiile întâlnite la diabetici, principala tulburare se înregistrează în metabolismul trigliceridelor. Aceste modificări sunt direct proporționale cu gradul dezechilibrului metabolic, astfel încât nu poate fi considerat bine echilibrat un diabetic ce prezintă evidente modificări lipoproteice.

Principalele tulburări lipidice întâlnite în cele două tipuri de diabet (insulino-dependent și insulino-independent) sunt redate în tabelul XVII.

TABELUL XVII

Tulburările lipidice întâlnite în tipul 1 și tipul 2 de diabet

Diabetul de tip 1	*Diabetul de tip 2*
• catabolism alterat al VLDL[1]	• creșterea sintezei hepatice de VLDL
• sinteza crescută de VLDL	• scăderea catabolismului VLDL
• catabolism scăzut al chilomicronilor	• anomalii calitative ale VLDL
• anomalii în structura LDL[2]	• anomalii ale apoproteinelor din VLDL
• anomalii în catabolismul LDL	• scăderea HDL
• anomalii în compoziția HDL[3]	

[1] VLDL-very low density lipoproteins; [2] LDL-low density lipoproteins; [3] HDL-high density lipoproteins

Pentru ca o dislipidemie să fie etichetată ca „diabetică", ea trebuie să fie controlabilă prin echilibrarea corespunzătoare a bolii (insulinoterapie sau tratament oral și dietă).

Cea mai tipică formă de *dislipidemie diabetică* se întâlnește fie în tipul 1 fie în tipul 2 de diabet, într-o perioadă de decompensare metabolică majoră. Întrucât serul diabeticului devine lactescent, ea se mai numește și „lipemia diabetică". Lactescența serului este dată de hipertrigliceridemia majoră, care poate atinge valori depășind 10 g/l (normal, 150 mg/dl). Hipertrigliceridemia diabetică poate aparține unuia din două fenotipuri: în fenotipul I, trigliceridele se găsesc exclusiv în chilomicroni, iar în fenotipul V, în chilomicroni și VLDL.

Acești pacienți prezintă adesea lipemie retiniană, xantoame cutanate eruptive, hepatosplenomegalie și dureri abdominale mergând până la sindromul pancreatitei acute.

Lipemia diabetică apare datorită deficitului în lipoproteinlipază, dependentă direct de carența insulinică. Deși impresionantă ca mod de manifestare, ea poate să dispară complet în 10–15 zile de la instituirea tratamentului insulinic. Întrucât această tulburare apare numai la unii pacienți diabetici, existența unei predispoziții genetice este certă, dar încă nedefinită ca localizare în codul genetic.

Hipertrigliceridemia endogenă (fenotipul IV) se întâlneşte mult mai frecvent decât forma descrisă anterior, putând apărea în ambele tipuri de diabet, în special în perioadele de dezechilibru metabolic. Valorile trigliceridelor plasmatice sunt moderat crescute (de regulă sub 900 mg/dl), dar suficient pentru a induce opalescenţa sau chiar lactescenţa serului. Unele dintre aceste hipertrigliceridemii sunt dependente de alcool, iar altele dependente de glucide. Un factor genetic este implicat în cazurile în care, în ciuda controlului glicemic, valorile trigliceridelor nu se normalizează complet.

Hipertrigliceridemia mixtă (fenotipul IIb) se caracterizează printr-o creştere a colesterolului, datorată excesului de LDL şi o hipertrigliceridemie, datorată excesului de VLDL. Apare atât în tipul 1 cât şi în tipul 2 de diabet. În afara dezechilibrului glicemic, factorul alimentar joacă un rol important, explicând frecventa asociere cu excesul ponderal. În majoritatea cazurilor, echilibrul glicemic antrenează şi normalizarea tulburărilor apărute în producţia sau eliminarea VLDL şi LDL.

Hipercolesterolemia (fenotipul IIa) apare la diabetici la fel de frecvent ca la nediabetici, fiind în fapt o tulburare genetică în apoproteinele, care reprezintă suportul LDL şi HDL.

Dis-beta-lipoproteinemia familială (fenotipul III) este o tulburare mixtă a metabolismului trigliceridelor şi colesterolului, care se evidenţiază pe electroforeza lipoproteinelor printr-o bandă largă cuprinzând prebeta şi beta-lipoproteinele. Ea se datoreşte unei anomalii în structura apoproteinei E, un polipeptid conţinând 299 aminoacizi, a cărui sinteza hepatică este codificată pe o genă situată pe cromozomul 19.

Conduita care trebuie adoptată în faţa unei dislipemii asociată diabetului este redată în fig. 30.

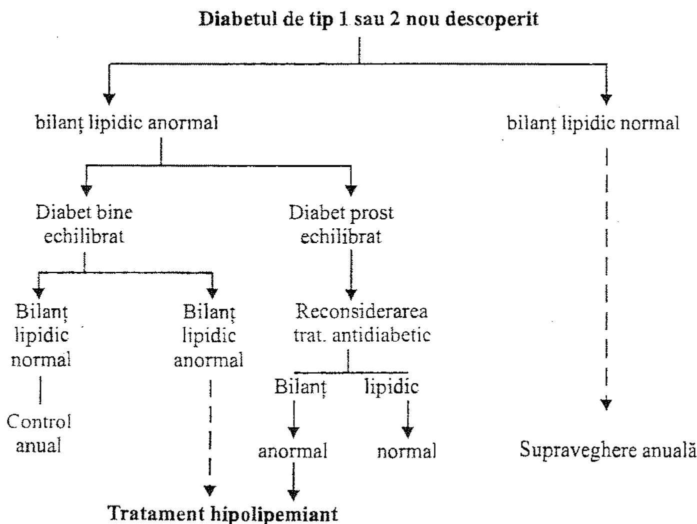


Fig. 30. – Algoritmul supravegherii bilanţului lipidic şi a tratamentului dislipidemiilor întâlnite în DZ.

6. COMPLICAȚIILE CRONICE ALE DZ

NEFROPATIA DIABETICĂ

Dimensiunea problemei-terminologie. Insuficiența renală cronică (IRC) este principala cauză de deces în tipul 1 de diabet, dar și în tipul 2 cu debut la vârste relativ tinere (35–40 ani). În SUA, jumătate din IRC și din pacienții supuși dializei extrarenale cronice sunt datorate diabetului. În Europa, procentele variază între 25 si 40% din cazuri.

Cu trei decenii în urmă, în cadrul nefropatiei diabetice (NFD) era descris, în primul rând, așa-zisul „sindrom Kimmelstiel-Wilson", care în forma sa clasică (triada: edeme, proteinurie, hipertensiune arterială) caracterizează numai o minoritate din nefropatiile diabetice. În perioada în care durata de supraviețuire a diabeticilor era mică (sub 20 ani), o mare parte dintre pacienții prezentând acest „sindrom nefrotic diabetic" mureau datorită altor complicații, înainte de a ajunge în stadiul de IRC.

Ca terminologie se folosește încă frecvent *glomeruloscleroza diabetică*, termen sugerat de principalul proces histologic descris de Kimmelstiel (scleroza glomerulară, de obicei nodulară), care, totuși, se întâlnește mai rar decât se considera odinioară. În prezent, termenul adoptat de majoritatea autorilor este cel de *nefropatie diabetică.*

Interesarea renală a diabetului ar trebui să cuprindă și *pielonefrita cronică* (cu frecvență dublă la diabetici față de nediabetici), dar care nu prezintă nici o caracteristică anatomo-funcțională. În fapt, acestea sunt pielonefrite clasice, care apar mai frecvent la diabetici datorită neuropatiei vegetative (hipotonia căilor urinare) și a scăderii capacității de apărare antiinfecțioasă a acestor pacienți.

NFD face parte din microangiopatia diabetică, înrudindu-se ca mecanism patogenic cu retinopatia diabetică. Ambele reprezintă principalele complicații cronice diabetice, alături de neuropatia diabetică.

Diagnosticul. Conceptul actual al NFD diferă fundamental față de cel existent cu 20–30 ani în urmă, când erau descrise numai stadiile tardive ale unui proces care, timp de 10–15 ani, evolua „subclinic". Tehnicile de investigare modernă au permis identificarea mai multor stadii subclinice, cu mare predictibilitate pentru evoluția ulterioară către IRC.

Diagnosticul stadiilor precoce ale NFD presupune investigarea următorilor parametri funcționali:

– *filtratul glomerular*, raportat la suprafața corporală (1,73 m^2), determinat cu EDTA–Cr^{51} sau Iothalamat I^{125}; ambele dau valori identice cu *clearance*-ul la insulină (normal 110±5 ml/min/1,73 m^2). Acest parametru important mai este încă determinat prin *clearance*-ul la creatinina endogenă (metodă de 2 ore), sensibil la numeroase posibile erori de tehnică;

– *determinarea albuminei urinare* este, poate, un parametru chiar mai important decât filtratul glomerular, corelând cu toate complicațiile diabetice cronice. Valorile cele mai exacte pot fi obținute prin tehnica ELISA, prin determinarea radio-imunologică (RIA) sau prin imunoturbidimetrie. Toate acestea sunt costisitoare, astfel încât, în practică se utilizează exclusiv tehnica

imunodifuziei radiale de tip Mancini. Efectuată corect, valorile sunt apropiate de metoda RIA. După numeroasele discuții legate de variația eliminării urinare de albumină în funcție de perioada din nictemer (mai mare ziua decât noaptea) de efort, de ortostatismul prelungit, s-a convenit la următoarele valori normale ale eliminării albuminei urinare: sub 30 μg/min, ceea ce corespunde cu circa 30 mg/24 h.

Microalbuminuria se definește prin valori cuprinse între 30–200 μg/min sau între 30–300 mg/24 h.

Macroalbuminuria se definește prin valori ce depășesc 200 μg/min și 300 mg/24 h, dar sub 500 mg/24 h.

Proteinuria clinică este considerată cea care depășește 500 mg/24 h, ea putând fi pusă în evidență prin tehnicile clasice de determinare a proteinelor urinare.

În NFD incipientă, microalbuminuria poate fi *intermitentă*, motiv pentru care atât infirmarea sau confirmarea prezenței sale, trebuie făcută pe cel puțin două valori pozitive din 3 determinări efectuate la un interval de o lună. Trebuie eliminate în prealabil cauzele care pot da rezultate fals pozitive: infecțiile urinare, secreția vaginală abundentă sau perioadele de dezechilibru metabolic marcat.

Pentru cazurile dubioase, eliminarea albuminei urinare poate fi făcută în cursul unui *test la efort*, care permite depistarea stadiilor precoce în care albuminuria este intermitentă. Testul este pozitiv la cei care ulterior vor evolua către microalbuminurie persistentă. La aceștia eliminarea albuminei urinare în cursul efortului crește peste 30 μg/ min, de regulă dublând valorile determinate în urina recoltată înainte de efort.

Stadiile NFD. În linii mari, microalbuminuria apare după circa 5–7 ani de la debutul bolii, ajunge în stadiul de macroalbuminurie după alți 5–10 ani și apoi în stadiul de IRC, după alți 5–10 ani. Cu cât dezechilibrul metabolic este mai mare, cu atât evoluția acestor etape este mai rapidă, IRC survenind după numai 20–25 ani de evoluție.

Interesul pentru depistarea afectării renale în stadiile ei precoce rezultă din constatarea că în această etapă, prin măsuri specifice, tulburările pot fi reversibile sau, în cel mai rău caz, atenuate ca viteză de evoluție. În general, filtratul glomerular scade cu circa 1 ml/min/lună. Mega-studiul DCCT, efectuat în SUA, a confirmat în mod convingător că un control metabolic bun poate preveni instalarea NFD, ca și a altor complicații cronice diabetice.

Mogensen a propus în 1988 o stadializare a NFD, adoptată datorită accentului pe care îl pune pe fazele precoce și reversibile ale interesării renale.

Stadiul I este caracterizat prin *hiperfuncție renală* (filtrat glomerular > 150 ml/min/73 m^2, hipertrofie renală vizibilă uneori ecografic), consecință a creșterii presiunii intraglomerulare și a suprafeței de filtrare. Eliminarea albuminei urinare este, de regulă, normală. Ea poate totuși apărea în anumite condiții (test la efort, aport proteic crescut). Tulburările din acest stadiu sunt, de regulă, reversibile; dacă ele se înregistrează de la debutul bolii, aceasta indică prezența unei predispoziții genetice pentru nefropatie.

Stadiul II, de asemenea „silentios“, este caracterizat prin îngroșarea membranei bazale a capilarelor glomerulare și expansiunea mezangială (absente în stadiul I). Hiperfiltrarea și hipertrofia glomerulilor pot fi observate, dar nu

sunt obligatorii pentru diagnostic. Prezența leziunilor specifice acestui stadiu nu poate fi evidențiată decât prin puncția biopsie renală. În acest stadiu, eliminarea urinară de albumină este și ea normală în condiții bazale, dar poate crește în unele circumstanțe (efort, diete hiperproteice, perioade de dezechilibru metabolic). Stadiul are potențial de reversibilitate, fie spontan, dar mai ales prin adoptarea unor măsuri terapeutice.

Stadiul III sau „nefropatia diabetică incipientă" – se caracterizează prin valori anormale ale eliminării de albumină urinară, între 30 și 200 μg/min, asociate de cele mai multe ori cu un filtrat glomerular crescut (peste 140 ml/min). Tensiunea arterială este uneori crescută, cu valori moderate (sub 160/100 mmHg), dar relativ constante. Din punct de vedere anatomic, îngroșarea membranei bazale și expansiunea mezangială sunt mai importante. Apar primele obstrucții glomerulare însoțite (și agravate) de o presiune intraglomerulară crescută.

Stadiul IV sau „nefropatia diabetică patentă" – este subîmpărțită în trei substadii: precoce, intermediar și avansat. Stadiul precoce se caracterizează printr-o albuminurie > 200 μg/min (> 300 mg/24 h) cu o tendință de creștere continuă. În stadiul precoce filtratul glomerular mai poate fi crescut (peste 130 ml/min), dar scade progresiv sub 100 ml/min (stadiul intermediar) sau sub 70 ml/min (stadiul avansat). De menționat că după intrarea în etapa intermediară a NFD patente, declinul filtratului glomerular se face cu circa 1 ml/min/lună, adică de circa 12 ml/min/an. Hipertensiunea este constant crescută, în absența tratamentului hipotensor accentuându-se, în medie, cu 7 mmHg/an. Stadiile IV, intermediar și avansat, sunt marcate de apariția IRC, retenția azotată inițial fiind „fixă" (sub 100 mg/dl), apoi progresivă. Retenția hidrosalină poate sau nu să fie prezentă.

Stadiul V de „insuficiență renală în stadiul final" (uremic) – se caracterizează prin scăderea extremă a filtratului glomerular (sub 10 ml/min/1,73 m^2). Tensiunea arterială este aproape constant crescută. Obstrucția glomerulară este aproape totală. Eliminarea urinară de albumină poate scădea (datorită distrucției nefronice). Eliminarea de uree urinară scade sub 10 g/24 h. Durata evoluției acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Istoria naturală a nefropatiei diabetice, așa cum rezultă din evoluția filtratului glomerular și a eliminării urinare de albumină este redată în fig. 31. La pacienții cu control metabolic precar durata de evoluție, până în etapa finală, este mai scurtă (sub 25 ani), în timp ce la pacienții aflați în control metabolic corespunzător, durata de evoluție este substanțial mai lungă (depășind uneori 35 ani).

Patogenie și morfopatologie. Dacă se examinează rinichii unui diabetic tânăr mort în comă inaugurală se poate constata mărirea lor de volum, cu decapsulare ușoară. Microscopic, în afara dilatărilor vasculare, nu se constată alte leziuni. Grosimea membranei bazale este normală, iar expansiunea mezangială lipsește. Dimpotrivă, dacă se examinează rinichii unui diabetic având o durată a bolii mai mare de 15–20 ani, invariabil rinichii sunt mai mici ca volum, au o consistență crescută și se decapsulează greu.

Leziunile microscopice ale NFD, identificate, prin puncție-biopsie sunt de mai multe tipuri:

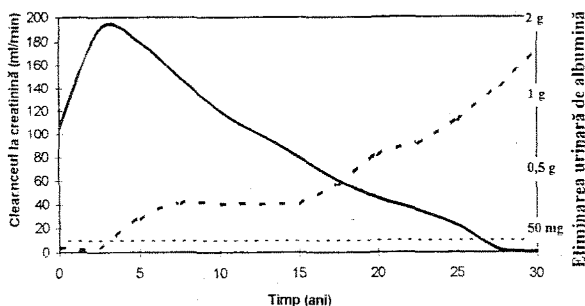


Fig. 31. – Evoluția în timp a filtratului glomerular (care inițial crește, apoi scade) și a eliminării urinare de albumină.

(a) *Îngroșarea* (de 2–5 ori mărimea normală) *membranei bazale a capilarelor glomerulare,* datorită unor depuneri de glicoproteine, PAS-pozitive, asociate cu o marcată expansiune a mezangiului. Acesta din urmă, pare a corela mai bine cu gradul deteriorării funcției renale. Expansiunea mezangială și creșterea presiunii intracapilare au fost invocate în explicarea hiperfuncției și hipertrofiei renale. La diabetici, microalbuminuria este de tip glomerular, întrucât determinarea *β*-2- macroglobulinei urinare (indicator al afectării tubulare distale) este aproape invariabil normală.

O primă explicatie a eliminării crescute a albuminei urinare este legată de alterarea „sitei electrice" a glomerulului renal. În mod normal, încărcătura electrică a suprafeței capilarului glomerular este negativă (anionică), datorită prezenței acidului sialic și a proteoglicanilor (heparan-sulfați). Întrucât albuminele plasmatice prezintă și ele un exces de sarcini negative, ele vor fi mai puțin filtrate prin capilarul glomerular, având o încărcare electrică similară. Reducerea încărcării electrice negative (consecutivă îngroșării membranei bazale și a expansiunii mezangiale), va reduce respingerea electrostatică dintre capilar și albuminele plasmatice, care vor fi astfel filtrate în glomerul în cantitate mai mare.

(b) În multe cazuri și după o evoluție care depășește 5–10 ani, în rinichi apar *leziunile nodulare* descrise de Kimmelstiel și Wilson, element considerat patognomonic pentru NFD. Ele apar ca mase sferice de mărime variabilă, alcătuite din depuneri glicoproteice și prin fibrozarea exsudatelor transcapilare proteice, distribuite focal sau difuz și care explică în final, sclerozarea totală a unui număr din ce în ce mai mare de glomeruli.

(c) O leziune mai frecventă decât cea menționată mai sus este *fibroza glomerulară difuză*, realizată prin depunerea acelorași substanțe glicoproteice, dar care se dispun de-a lungul capilarelor glomerulare, pe care le obstruează progresiv, ducând în final, la realizarea *hialinizării glomerulare*. În fapt, ambele forme anatomice (nodulară și difuză) se asociază frecvent în stadiul final de scleroză glomerulară, fiind practic imposibilă distincția dintre ele.

Între leziunile anatomice și manifestările clinice nu există totdeauna o corelație bună.

Forme clinice particulare. (a) Cea mai frecventă formă de afectare renală este reprezentată de *„proteinuria izolata"* care poate rămâne relativ stabilă timp de 10–15 ani. HTA se asociază frecvent, dar nu în mod obligatoriu. Evoluția ei se poate face direct către IRC progresivă sau îmbrăcând tabloul clinic al sindromului nefrotic.

(b) Proteinuria asociată sindromului nefrotic îmbracă forma clasică a *„sindromului Kimmelstiel-Wilson"*. După o perioadă variabilă de timp (de regulă ani), ea conduce la IRC.

(c) *Sindromul Marble-Root,* întâlnit destul de rar, asociază nefropatiei diabetice pielonefrita cronică. Pacientul prezintă edeme, proteinurie, infecție urinară, dar TA scade (în special TA sistolică, numită și „hipertensiune decapitată"), printr-un mecanism legat de scăderea producției renale de renină, angiotensină și aldosteron;

(d) În unele cazuri, în care pacientul nu a fost urmărit anterior pentru aprecierea proteinuriei, diagnosticarea interesării renale se poate face direct în *stadiul de IRC progresivă.* Din momentul instalării ei, până la moarte prin uremie, în funcție de viteza evoluției, durata variază între 3 și 8 ani. Dializa extrarenală a prelungit acest termen cu alți 5–10 ani.

(e) *Acidoza tubulară renală,* întâlnită la pacienții cu pielonefrită cronică, se însoțește de hiperaldosteronism hiporeninemic.

Tratament. Nu există un tratament specific al afectării renale, cu excepția pielonefritei cronice, care poate beneficia de tratamentul antibiotic adecvat. Totuși, există câteva măsuri importante, atât pentru prevenirea cât și pentru întârzierea evoluției NFD.

Controlul metabolic al diabetului este principala măsură de prevenire a NFD și mijlocul de stopare sau întârziere a evoluției interesării renale, atunci când ea deja s-a instalat. Obținerea normoglicemiei evită, aproape totdeauna, instalarea leziunilor microangiopatice.

Hipertensiunea, factor cert de agravare a NFD, trebuie tratată de la început și în mod consecvent. Inhibitorii enzimei de conversiune a angiotensinei (captopril, enalapril, zestril etc.) au efect atât hipotensor, cât și de ameliorare directă a funcției renale, întrucât scăderea albuminei urinare se înregistrează și la pacienții cu NFD fără hipertensiune. Datele preliminare ale studiului multicentric european EUCLID demonstrează în mod elocvent valoarea deosebită a acestui tratament.

Dintre hipotensoare de tip β-blocant se preferă atenololul. Blocanții canalelor de calciu (de tip nifedipin) sunt și ei indicați. Tensiunea arterială trebuie menținută sub 140/90 mmHg, iar pentru persoanele tinere chiar sub 130/90 mmHg.

Dietele hipoproteice (dar nu sub 0,5 g/kg corp/zi) par să întârzie progresia microalbuminuriei către macroalbuminurie, fiind indicate în mod expres în momentul apariției IRC. Scăderea proteinelor din dietă trebuie compensată prin creșterea glucidelor, ajustând insulino-terapia la dietă și nu invers. Aportul caloric trebuie să fie normal pentru a evita catabolismul proteic endogen.

Dializa extrarenală (hemodializa sau dializa peritoneală) precum și *transplantul renal* sunt metode de rutină în multe țări. Rezervele avute în

aplicarea lor la pacienții diabetici s-au dovedit neîntemeiate, astfel încât în multe țări, în momentul de față, 30–50% din pacienții ce recurg la aceste metode, sunt diabetici. În centrele cu experiență în domeniu, supraviețuirea la 5 ani a dializaților depășește 50% din cazuri. Transplantul renal indică rezultate încă și mai bune, supraviețuirea după 5 ani fiind mare de 80% din cazuri.

RETINOPATIA DIABETICĂ

Retinopatia diabetică (RD) reprezintă, în țările industrializate, principala cauză de cecitate la subiecții cu vârste sub 60 de ani, afectând atât pacienții cu DZ tip 1, cât și pe cei cu DZ tip 2. RD este o expresie a microangiopatiei diabetice, constituind unul dintre primele semne de afectare vasculară.

Incidența RD variază, în general, între 15–30% la pacienții cu DZ având o durată de minim 5 ani și între 80–90% la cei cu vechimea diabetului de cel puțin 30 ani. Apariția RD este mai precoce și mai semnificativă la pacienții insulino-dependenți. Retinopatia proliferativă se întâlnește aproape exclusiv la acești pacienți, jumătate din ei ajungând la orbire în 10 ani.

Patogenie. Retina este o structură complexă, cuprinzând două sisteme vasculare diferite și câteva straturi neuronale, incluzând epiteliul retinian pigmentar, fotoreceptorii, celulele bipolare, celulele ganglionare și alți neuroni. Deși RD a fost considerată ca o vasculopatie, vasele ocupă numai o parte a retinei. Aceasta este alcătuită, mai ales, din țesut nervos, a cărui funcție este detectabilă prin înregistrarea electroretinogramei (ERG). Această tehnică permite evaluarea stării funcționale a retinei centrale (zona maculară) care are o densitate nervoasă mai mare decât retina periferică. Factorii ce participă în apariția leziunilor vasculare retiniene sunt, în mare măsură, comuni celor care au fost discutați în capitolul privind patogenia complicațiilor cronice. În tabelul XVIII sunt redate unele particularități existente pentru RD.

TABELUL XVIII

Factorii implicați în patogenia RD

Susceptibilitate genetică	Hipoxie tisulară
Factori metabolici: hiperglicemie, hiperlipemie, hiperfibrinemie	Factori hemoreologici: creșterea vâscozității sanguine
Factori hemodinamici: presiunea în vasele retiniene	Hipercoagulabilitate sanguină (microtromboze)
Presiune intraoculară crescută	Hipersecreția unor hormoni: STH, progesteron
Prostaglandine	Radicali oxizi în exces

Clasificarea RD. Leziunile microvasculare ce caracterizează retinopatia diabetică sunt extrem de heterogene, atât ca aspect, moment al apariției, cât și ca potențial evolutiv (tabelul XIX).

TABELUL XIX

Leziunile întâlnite în RD

Retinopatia simplă („background")	*Retinopatia proliferativă*
Creşterea permeabilităţii capilare Obliterări şi dilatări capilare Microanevrisme Şunturi arteriovenoase şi dilatări venoase Microhemoragii punctiforme sau în pete Exsudate „moi"(zone ischemice, neperfuzate) Exsudate „dure" (depozite proteice şi lipidice) Edem retinian	Vase neoformate „Retinitis proliferans" (cicatrici retiniene) Hemoragii intraretiniene si vitreene Dezlipire de retină (orbire)

Aceste modificări se pot asocia în mod variabil. Pentru acest motiv, la un moment dat este dificilă încadrarea unui pacient într-un stadiu sau altul din numeroasele clasificări propuse. În cele ce urmează vom prezenta o clasificare care întruneşte cel mai bine criteriile utilizate de alţi autori, ţinând seama de imposibilitatea majorităţii centrelor de diabet de a dispune de fotografii retiniene color pe care leziunile se pot vizualiza foarte bine. Reprezentarea schematică a unor modificări retiniene este redată în fig. 32.

1. *Retinopatia simplă* sau de fond (*„background retinopathy"*) se caracterizează prin prezenţa de microanevrisme asociate cu microhemoragii punctiforme, exsudate „dure" şi, uneori, discret edem macular, care poate modifica acuitatea vizuală.

2. *Retinopatia pre-proliferativă* cuprinde semnele de mai sus, la care se adaugă modificările de ischemie retiniană şi exsudate „moi" (*„cotton-wool"* sau vătuite), care exprimă creşterea permeabilităţii vasculare şi de plasmă în grosimea retinei. Cu timpul, aceasta se poate resorbi, lăsând în urmă exsudatele menţionate la stadiul precedent. În unele cazuri, chiar în acest stadiu se pot înregistra hemoragii în diferite straturi retiniene, iar când rupturile apar în vasele retiniene superficiale, hemoragiile se produc în vitros, manifestându-se prin tulburări vizuale cu apariţie bruscă, dar care pot retroceda prin resorbţia lor.

3. *Retinopatia proliferativă* cuprinde leziunile din stadiile precedente, care sunt de intensitate mai mare, repetate şi de vârste diferite. Hemoragiile recente se asociază cu modificările care rămân după resorbţia hemoragiilor vechi (fibroze, în grosimea retinei sau în vitros), realizând modificări structurale importante şi tracţiuni pornind din diferite regiuni, care modifică geometria retinei, atât posterioare cât şi anterioare, precum şi a corpului vitros. Hemoragiile se datoresc, pe de o parte, creşterii presiunii în sistemul vascular retinian, datorită trombozelor venoase, iar pe de altă parte fragilităţii marcate a vaselor neoformate, care iniţial sunt microanevrisme, dar în final reprezintă buchete mari vasculare, a căror efracţie poate duce la hemoragii masive preretiniene sau anteretiniene (în vitros). Cea mai severă leziune este reprezentată de dezlipirea de retină, însoţită de pierderea completă şi de obicei, definitivă a vederii.

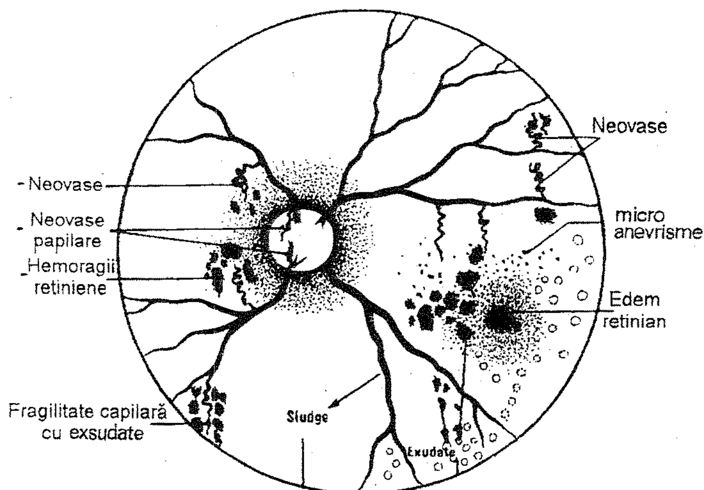


Fig. 32. – Reprezentarea schematică a structurilor oculare interesate în DZ.

Trebuie menționat că, indiferent de stadiu, răsunetul asupra vederii va fi influențat de sediul leziunii. Modificări importante, în zonele periferice ale retinei, nu vor afecta vederea, decât în masura în care produc leziuni în vitros. Dimpotrivă, dacă modificările interesează macula sau discul optic, vederea va fi afectată chiar atunci când leziunile sunt de mică importanță.

În afara modificărilor retiniene menționate, mai pot fi interesate și alte structuri semnalate în tabelul XX.

Diagnostic. 1. *Examenul direct al fundului de ochi* este larg accesibil și pune ușor în evidență leziunile importante. Din păcate, nu poate pune în evidență leziunile incipiente, cele care interesează cel mai mult pentru prevenția secundară.

2. *Angiografia cu fluoresceină*, mai ales atunci când este asociată cu fotografierea diferitelor câmpuri retiniene, oferă informații precoce privind prezența microanevrismelor sau microhemoragiilor, precum și a altor modificări morfologice discrete (dilatări vasculare, venoase sau arteriale, ocluzii microvasculare, exsudate perivasculare) care nu pot fi observate la examenul oftalmoscopic direct. În plus, utilizând diferite sisteme de tip grilă, leziunile pot fi cuantificate, lucru important pentru urmărirea evoluției în timp a modificărilor, mai ales când se apreciază eficiența unui tratament. Localizarea precisă a microanevismelor permite fotocoagularea leziunilor incipiente, prevenind evoluția lor către stadii mai avansate.

3. *Fluorometria vitreană* permite detectarea precoce a RD, urmărirea evoluției acesteia, selectarea terapiei eficiente și evaluarea beneficiilor tratamentului. Metoda este cantitativă, reproductibilă, sensibilă și relativ ușor

TABELUL XX

Modificările din structurile oculare care pot fi afectate în diabetul zaharat

Structura interesată	*Tipul afectării*
Orbita	Celulita orbitară
Nervi, musculatura oculară	Neuropatie diabetică
Anexele globului ocular	Blefarite, conjunctivite, xantelasmă
Cornee	Pliuri corneene, pigmentare, ulcerații
Iris	Zone pigmentare, modificarea inelului autonom, neovascularizație, inflamații iriene (irite)
Corp ciliar	Tulburări de acomodare, glaucom
Musculatura intrinsecă	Modificări ale diametrului pupilar și ale vitezei de reacție pupilară
Cristalin	Cataractă, opacități cristaline, tulburări de refracție
Nervul optic	Atrofie optică
Corp vitros	Hialinoză, diminuarea transparenței
Retina	Retinopatia diabetică, lipemia retiniană, edem macular

de efectuat. Penetrarea normală, cu fluoresceină, a barierei hemato-oculare reflectă severitatea RD, în special apreciată în zona maculară.

4. *Electroretinograma* reprezintă înregistrarea răspunsului electric al retinei la un stimul luminos. Întrucât RD constituie o alterare retiniană difuză, electroretinograma constituie un test potrivit pentru punerea în evidență a modificărilor retiniene precoce. Analiza celor trei componente ale retinogramei exprimă modificările patologice care pot apărea la nivelul diferitelor structuri: celule fotoreceptoare (undă P III); stratul nuclear intern cu celulele Mueller (undă P II), epiteliul pigmentar cornean (undă P I).

Modificarea (scăderea) potențialelor oscilatorii pe ERG pare a fi un semn precoce de neuropatie diabetică (afectarea nervilor ce asigură inervația structurilor retiniene și mușchilor oculomotori).

Alte tulburări care pot fi înregistrate la pacienții diabetici sunt scăderea discriminării cromatice și dificultatea adaptării la întuneric.

Cataracta se întâlnește cu o frecvență crescută la pacienții diabetici, uneori întâlnindu-se chiar la tineri. Tratamentul ei este identic cu cel al cataractei nediabetice (excizia chirurgicală a cristalinului).

Tratament. (a) *Tratamentul medicamentos.* Ca și pentru celelalte complicații cronice ale diabetului condiția esențială a eficienței măsurilor specifice, de organ, este echilibrarea metabolică a diabetului, care trebuie să însemne nu numai corectatea hiperglicemiei, dar și a celorlalte tulburări conexe care participă în inducerea leziunilor vasculare: hiperlipidemia, modificările factorilor de coagulare (în primul rând a fibrinogenului), prevenirea producerii radicalilor

oxizi, scăderea glicozilării proteinelor etc. Tratamentul antiagregant plachetar (tip Dipiridamol), inhibitorii de aldozoreductază (Tolrestat, Ponalrestat) sau inhibitorii glicozilării neenzimatice (Aminoguanidina) sunt utili în acest sens.

Tratamentul antihipertensiv este important pentru prevenirea apariției hemoragiilor retiniene, induse în special de creșterile bruște ale TA.

Evitarea hipoglicemiilor vizează același obiectiv, hemoragiile precipitate de reacțiile hipoglicemice importante fiind probabil mediate de creșterea TA.

Tratamentul trofic vascular constă în vitaminoterapie (vitamina P: Rutin, Tarosin; vitamina C), Difebion sau Retinomion (medicamente fitoterapice bogate în substanțe antioxidante și trofice vasculare), dobezilatul de calciu (Doxium) sau alte medicarmente vasculotrope. De regulă, toate se administrează în doze de 3 tb/zi.

(b) *Tratamentul chirurgical. Fotocoagularea cu laser.* Beneficiul maxim al terapiei se obține în urma aplicării înainte de apariția simptomelor, cu rezultate demonstrate în prevenirea cecității, datorită RD. Efectul tratamentului se exprimă prin prevenirea, respectiv diminuarea neovascularizației, dar și asupra edemului retinian (exsudativ și ischemic). Tehnica fotocoagulării este relativ simplă. Fasciculul laser se aplică prin pupila dilatată. Atunci când energia luminoasă atinge retina, ea este absorbită și se transformă în energie termică producând coagularea. Această coagulare se induce pe zonele cu microanevrisme, pe neovasele care produc hemoragii sau pe ariile retiniene cu edem sau microinfarctizări capilare. Prin această metodă se reduce atât incidența hemoragiilor, cât și proliferarea glială. Fotocoagularea nu se aplică pe regiunea maculară sau pe discul optic, ci numai în jurul lor.

Vitrectomia este un procedeu chirurgical ce are ca scop evacuarea conținutului vitrean hemoragic, urmată de o panfotocoagulare cu laser; de asemenea, poate fi utilă pentru relaxarea tracțiunilor exercitate asupra retinei, prin proliferarea fibrovasculară. La pacienții cu retinopatie proliferativă avansată și progresivă, rezultatele vitrectomiei sunt modeste sau nule.

Crioterapia retiniană poate avea rezultate favorabile, fiind indicată când neovascularizația continuă, în ciuda fotocoagularii cu laser, sau când opacifierea mediilor (cataractă sau hemoragii vitriene) impiedică tratamentul cu laser.

NEUROPATIA DIABETICĂ

Definiție. Frecvență. Prin neuropatie diabetică (ND) se înțelege afectarea nervoasă datorată tulburărilor metabolice specifice acestei boli. Astfel definită, o formă de ND se întâlnește virtual la toți pacienții diabetici.

Definiția **clinică** a ND, folosită inițial, se referea la un mic procent de pacienți (în jur de 20%) care prezentau *simptome clinice pozitive*. Aceste cazuri făceau parte fie din polineuropatia diabetică (somatică și/sau vegetativă), fie din mononeuropatii (simple sau multiplex), acestea din urmă destul de rare.

În momentul de față se știe că majoritatea ND sunt fie **forme subclinice** (detectabile numai prin investigațiile neurofiziologice), fie **forme cu semne clinice negative** (scăderea diferitelor tipuri de sensibilitate, de exemplu), pe care pacientul le ignoră, iar medicul, în necunoștință de cauză, le poate trece cu vederea.

Glucoza reprezintă singurul substrat energetic al celulei nervoase. Pătrunderea sa intraneuronală este *insulino-independentă*. Cu alte cuvinte, hiperglicemia extracelulară induce în mod automat o hiperglicemie (şi hiperosmolaritate) intraneuronală. În aceste condiţii, prin definiţie, toate structurile nervoase periferice şi centrale, somatice şi vegetative, vor prezenta modificări morfofuncţionale de intensitate variabilă în DZ. Apelând la toate mijloacele de investigare (inclusiv la biopsia nervoasă), modificări mai *importante sau mai puţin importante vor putea fi evidenţiate în toate cazurile*. Cu toate acestea, statisticile raportate în literatură indică o prevalenţă a acestei complicatii variind între 0 şi 100%. Procentele mai mici (în general între 5 şi 20%) se referă la forma cea mai tipică a ND şi anume la *polineuropatia distală hiperalgică*, în timp ce procentele cele mai mari se referă la studiile care au inclus în definiţia ND, parametrii neurofiziologici multipli şi eventual biposii nervoase.

Dacă ne referim la forma de neuropatie *clinic manifestă*, aceasta creşte cu durata de evoluţie a bolii (circa 5% la debut si 50% după 25 ani de evoluţie) şi gradul controlului metabolic (de exemplu, tratamentul intensificat cu insulină aplicat în studiul DCCT a redus, după 9 ani de urmărire, cu 60% prevalenţa ND faţă de grupul de diabetici tratat convenţional). În afara controlului metabolic şi al duratei de evoluţie a diabetului, ND se corelează cu vârsta pacientului, cu consumul de alcool, precum şi cu folosirea unor tratamente cu influenţă neurotoxică.

Clasificare. Cuprinderea tuturor formelor de ND într-o clasificare bazată pe un anume criteriu (clinic, neurofiziologic, anatomopatologic) este dificilă. Vom reda, deci, o clasificare descriptivă, utilă din punct de vedere practic (tabelul XXI).

O altă clasificare a neuropatiei poate fi făcută în funcţie de grosimea fibrelor nervoase interesate (fig. 34): **fibrele groase** bine mielinizate $A\beta$ cu grosimi între 8–12 μm şi fibrele $A\delta$ cu grosime între 3–6 μm; **fibrele medii** (slab mielinizate) şi **subţiri** (C, nemielinizate) cu grosimi între 0,5–2,5 μm. Aprecierea stării funcţionale a diferitelor fibre poate fi făcută recurgând la aprecierea cantitativă a diferitelor tipuri de sensibilitate.

TABELUL XXI

Clasificarea neuropatiei diabetice

1. **Polineuropatia clinică generalizată**
   - polineuropatia simetrică distală
   - neuropatia diabetică dureroasă acută
   - polineuropatia vegetativă
2. **Polineuropatia subclinică**
   - somatosenzitivă şi motorie
   - vegetativă
3. **Mononeuropatiile**
   - craniene sau periferice
4. **Mononeuropatiile multiple (multiplex)**
   - proximale motorii, proximale (membrele inferioare)
   - truncale
5. **Modificări neurologice centrale**
6. **Alterarea controlului nervos al contrareglării**

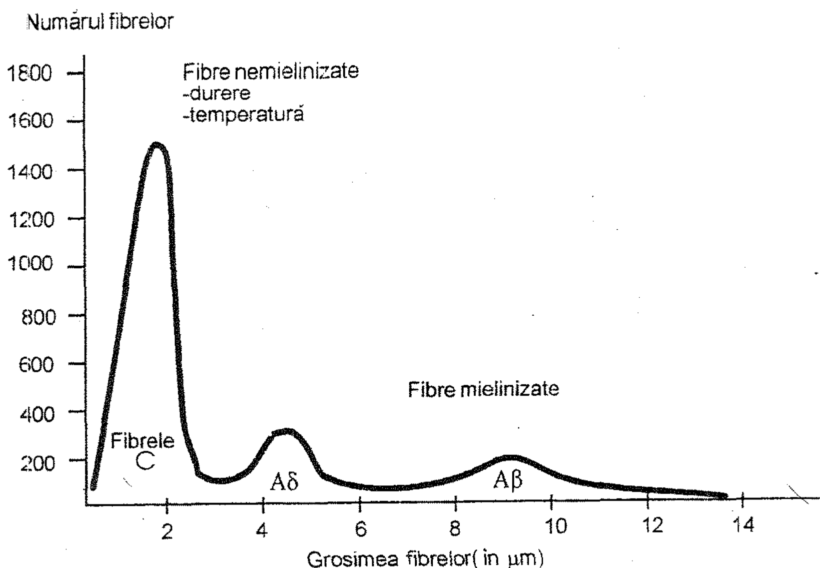


Fig. 33. – Spectrul grosimii fibrelor nervoase care transportă influxul nervos pentru diferitele tipuri de sensibilitate. Cele mai numeroase sunt fibrele subţiri, nemielinizate. Fibrele mielinizate reprezintă numai 25% din populaţia fibrelor nervoase.

Patogenie. După cum se poate observa în fig. 28, hiperglicemia constituie tulburarea primară, care produce, în final, modificările funcţionale (scăderea activităţii ATP-azei Na–K şi a vitezei de conducere nervoase), precum şi leziunile histologice caracteristice ND: disjuncţia axo-glială, atofia axonală şi demielinizarea segmentară. Dintre acestea, glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale şi funcţionale şi creşterea activităţii căii poliol (în special, în celulele Schwann, a căror funcţie principală constă în menţinerea fluxurilor nutritive neuronale şi asigurarea menţinerii şi regenerării tecii de mielină) joacă un rol esenţial.

Diagnostic. Diagnosticul ND se bazează pe simptomele şi semnele clinice caracteristice fiecăreia din formele clinice menţionate în clasificarea din tabelul XXI. Testarea neurofiziologică şi evaluarea cantitativă a diferitelor tipuri de sensibilitate sau măsurarea funcţiilor controlate de sistemul nervos vegetativ, nu fac altceva decât să confirme diagnosticul sugerat de datele clinice. Pentru diagnosticarea formelor subclinice, însă, investigarea neurofiziologică multiparametrică sistematică este singura cale de a evidenţia prezenţa disfuncţiei nervoase şi tipul de ND.

În practica medicală curentă, mai mult de 75% din cazurile de neuropatie pot fi detectate folosind următoarele elemente diagnostice: (1) *simptomele clinice pozitive,* diferite în funcţie de tipul de neuropatie: somatică (motorie sau

senzitivă); vegetativă (simpatică sau parasimpatică); (2) *semnele neurologice*: absenţa reflexelor osteo-tendinoase; scăderea sensibilităţilor: dureroasă, vibratorie, termice, tactile; (3) *semnele minime de afectare vegetativă*: hipotensiunea ortostatică (scăderea TAS cu cel puţin 20 mmHg sau, după unii, cu 30 mmHg); scăderea sub 12 bătăi/minut a diferenţei de ritm cardiac, în cursul manevrei Valsalva, a trecerii din clino- în ortostatism sau din poziţia „pe vine" în poziţia ortostatică.

O investigare neurofiziologică mai complexă necesită examene de specialitate, care nu sunt încă accesibile investigaţiilor curente din serviciile diabetologice obişnuite. Numărul lor este mare. Principalele sunt redate în tabelul XXII.

TABELUL XXII

Valorile normale ale unor parametrii electrofiziologici

Tipul investigării	*Valoarea normală*
Sistem somato-senzitiv	
• viteza de conducere nervoasă (m/s)	
– nervul median	
– motorie	56±5
– senzitivă	55±6
– motorie şi senzitivă	64±5
– nervul peroneal	45±4
– nervul sural	44±5
• pragul sensibilităţii termice (Δ°C)	
– cald (ΔT+)	1,5±0,1
– rece (ΔT-)	1,6±0,1
• pragul de electropercepţie cu electrozi ace (μA)*	390±190
• pragul de percepţie vibratorie (U arbitrare)**	8±1
Funcţiile vegetative	
• bradicardizarea în inspirul profund (Δ bătăi/min)	22±7
• răspunsul simpatic cutanat (scădere %)***	1,4±0,3
• răspunsul fotopletismografic vasoconstrictor (scădere %)	41±10
• hipotensiunea ortostatică (Δ PAs clino/orto)	6± 2
• pupilometric (suprafaţa şi viteza de reacţie pupilară)	
• deteminarea timpului de golire gastrică	

* Valoare deteminată folosind electrozi ace introduşi la nivelul gambelor la o distanţă de 12 cm.
** Valoare determinată cu biotesiometru.
*** Înregistrarea răspunsului evocat (scăderea rezistenţei electrice plantare), utilizând electrozi de suprafaţă.

Principalele simptome şi semne clinice de tip neuropatic sunt redate în tabelul XXIII.

Întrucât neuropatia este un proces difuz, măsurarea mai multor parametrii permite totdeauna diagnosticul de neuropatie şi gradul de afectare nervoasă.

Formele clinice. Deşi afectarea nervoasă din DZ cuprinde, de regulă, mai multe segmente nervoase, de cele mai multe ori tabloul clinic exprimă un anumit tip de neuropatie.

TABELUL XXIII

Simptomele și semnele clinice ale neuropatiei diabetice

Simptome	*Semne*
• ***Somatice*** – dureri în membrele – inferioare – superioare – parestezii în membrele – inferioare – superioare – crampe în membrele – inferioare – superioare – furnicături in membrele – inferioare – superioare – astenie musculară – altele	• ***Somatice*** – reflexe OT absente: rotulian, achilian, stiloradial, bicipital – hiperestezie cutanată – graf-kinestezie – hiposensibilitate la rece – atrofii musculare – pareză
• ***Vegetative*** – gură uscată – tulburări de deglutiție – gastropareză – disfuncție biliară – diaree nocturnă – vezică neurogenă – impotență – ejaculare retrogradă – tulburări menstruale – absența durerilor viscerale – cardiopatia ischemică nedureroasă – hipoglicemie asimptomatică	• ***Vegetative*** – sudație gustativă – golire gastrică întârziată – sudație excesivă în jumătatea superioară a corpului – anhidroză în jumătatea inferioară a corpului (piele uscată) – tulburări trofice cutanate – modificări cutanate de origine vasculară: – edeme – culoare – temperatură – hipotensiune ortostatică – tahicardie constantă – bradicardizare în inspirație – tahicardizare în ortostatism – reflex pupilar afectat

(a) *Polineuropatia distală simetrică.* Această formă este cel mai des întâlnită în practica medicală. Tulburările de sensibilitate (hiperestezia sau hiposensibilitatea) domină tabloul clinic, chiar dacă pacientul prezintă, de asemenea, și semne de afectare vegetativă.

Simptomele senzoriale debutează la nivelul degetelor de la picioare și sunt variabile: senzații de furnicătură, dureri spontane sub formă de arsură intensă, înțepături, strivire, crampe. Inițial ele sunt localizate până la nivelul gleznei („în șosetă"), având o evoluție centripetă, progresând către gambe, coapse și, mai rar, către regiunea abdominală. Membrele superioare sunt mult mai rar afectate. Sensibilitatea dureroasă este uneori excesivă și declanșată de stimuli

minimi, normali nedureroşi (*disestezie*) prin atingerea picioarelor de către pijama sau cearceaf. Simptomele se agravează în timpul nopții (datorită predominanței tonusului parasimpatic față de cel simpatic, modulator al percepției dureroase). Disestezia poate apărea uneori în mod paradoxal, în cazurile în care sensibilitatea dureroasă (la o înțepare, de exemplu) este profund afectată („anestezia dureroasă"). Semnele disfuncției vegetative (hipotensiune ortostatică, tahicardie de repaus, anhidroză cutanată distală, pupile miotice cu reacție întârziată la lumină) sunt frecvent asociate.

Aspectul pielii picioarelor este variabil de la pielea uscată (denervarea glandelor sudoripare) la aspectul pseudo-inflamator (degete hiperemice, uneori umede, cu pielea lucioasă).

În unele cazuri, în care sunt afectate şi fibrele groase, mielinizate, sensibilitatea vibratorie este diminuată, iar simțul modificării poziției degetelor, afectat. Pot apărea grade variate de atrofie şi hipotonie musculară, iar în cazurile severe, ataxie senzorială.

(b) *Neuropatia diabetică acută.* Deşi rară, este totuşi o formă caracteristică DZ. Tulburarea se instalează acut, cu dureri intense în membrele inferioare, urmate rapid de o pierdere progresivă în greutate (de unde şi termenul de „caşexie neuropată") şi asociată cu insomnie, depresiune psihică, iar la bărbat impotență. Biopsia muşchiului sural indică procese de degenerare axonală.

(c) *Neuropatia diabetică hiposensitivă.* Această formă de neuropatie subclinică este cea mai frecventă, din ea recrutându-se pacienții la care apar ulcere trofice, soldate cu amputații de extensie variabilă. Acuzele subiective lipsesc. Examenele paraclinice, însă, indică o scădere sau chiar dispariția sensibilităților dureroasă, termică şi vibratorie. Testarea funcțiilor vegetative indică, de asemenea, o alterare variabilă. Viteza de conducere nervoasă este scăzută.

Pacienții cu acest tip de neuropatie prezintă cel mai mare risc pentru apariția leziunilor cutanate, pe care nu le constată decât vizual. Nefiind dureroase, sunt deseori neglijate de pacient timp de mai multe zile sau chiar săptămâni, când, datorită suprainfecției, se prezintă la medic; uneori într-o etapă ce a depăşit posibilitatea unui tratament medical conservator.

Diagnosticarea cea mai uşoară se poate face testând sensibilitatea dureroasă a picioarelor cu vârful unui ac. Determinarea pragului de electropercepție permite evaluarea cantitativă a disfuncției senzitive nociceptorii (fig. 34). La aceşti pacienți sunt afectate deopotrivă şi celelalte tipuri de sensibilitate.

(d) *Neuropatia motorie proximală a membrelor inferioare.* Este o formă mai rară de ND, caracterizată prin *amiotrofia* unor grupe musculare. Tulburarea a mai fost numită şi „poliradiculopatia diabetică" (plexul lombar fiind adeseori afectat). Tulburarea se caracterizează printr-o instalare acută sau subacută a unei astenii musculare, cu topirea muşchilor ileopsoas, quadriceps, adductorul coapsei, uneori a muşchilor gluteali sau gastrocnemienilor, precum şi a muşchilor paravertebrali lombari.

(e) *Mononeuropatiile.* Cel mai adesea afectează nervii cranieni, în ordinea frecvenței: oculomotorul, abducensul, trochlearul şi nervul facial. Neuropatia oculomotorului se manifestă prin oftalmoplegie cu ptoză palpebrală şi micşorarea pupilei. Ochiul este deviat lateral, fiind afectate mişcările verticale şi mediale. În unele cazuri, oftalmoplegia este precedată cu câteva zile de dureri faciale. Pareza izolată de cubital, de sciatic popliteu extern sau de alte trunchiuri

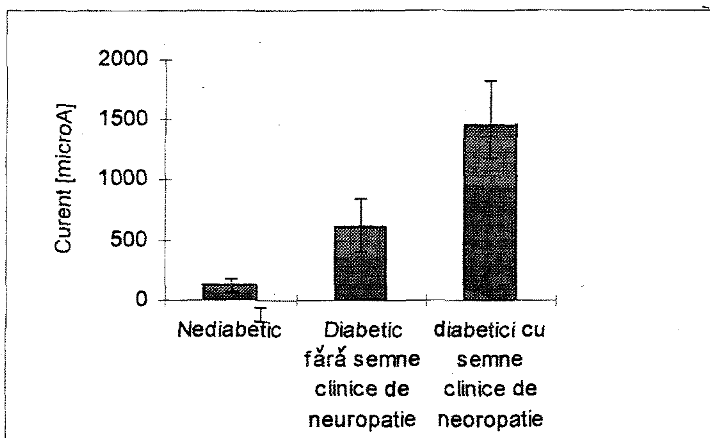


Fig. 34. – Pragul de electropercepție înregistrat la nivelul gambelor cu ajutorul a doi electrozi-ace plasați la 12 cm distanță. Pacienții diabetici prezintă un prag de electropercepție mult crescută.

nervoase, este posibilă, dar rară. Uneori apare la diabetici anterior necunoscuți, pacientul adresându-se neurologului sau oftalmologului.

Elementele esențiale de diagnostic între mononevrite/multinevrite și polineuropatia diabetică clasică sunt redate în tabelul XXIV.

TABELUL XXIV

Elementele esențiale de diagnostic între mononevrite/multinevrite și polineuropatia diabetică

Mononevrita, multinevrita	*Polinevrita*
Patogenie: de origine vasculară ischemică	Patogenie: origine metabolică
Rară	Frecventă
Atingere predominent motorie	Afectare predominent senzitivă
Asimetrică	Simetrică
Cel mai adesea proximală	Distală, cu evoluție centripetă
Instalare acută (consult neurologic)	Instalare progresivă
Evoluție spontan favorabilă	Evoluție lent progresivă
Histologic - degenerescența walleriană și demielinizare segmentară	Histologic - demielinizare segmentară

(f) *Neuropatiile truncale.* În această formă, acut sau progresiv, se instalează o durere abdominală sau truncală unilaterală. Rădăcinile toracice cele mai afectate sunt între T3 şi T12.

(g) *Neuropatiile vegetative.* Interesarea sistemului nervos vegetativ în DZ este quasi-permanentă. Manifestările clinice sugestive care să domine net tabloul clinic, precum gastropareza diabetică, vezica neurogenă, impotenţa erectilă, hipotensiunea ortostatică simptomatică, deşi caracteristice şi uneori invalidante, sunt totuşi relativ rare (sub 7%). Dacă se apreciază disfuncţia cardiovasculară, apelând la metodele moderne de investigaţie, frecvenţa acestei localizări atinge 30–50 % din cazuri.

Neuropatiile vegetative nu apar niciodată izolate ele se asociază cu manifestări clinice şi neurofiziologice de neuropatie somatosenzitivă sau motorie.

Multe din cazurile de neuropatie vegetativă sunt încadrate în formele *subclinice* sau care se traduc prin tulburări nespecifice (de exemplu, ameţeli, disconfort abdominal, astenie, transpiraţie etc.), interpretate necorespunzător de către medic. Rareori, pacientul le prezintă sub o formă clară şi sugestivă. Cercetarea lor sistematică însă, folosind un chestionar detaliat, le poate pune în evidenţă la mai mult de jumatate din pacienţii diabetici.

Neuropatia cardiovasculară. Principalele manifestări cardiovasculare sunt redate în tabelul XXV.

TABELUL XXV

Manifestarile cardiovasculare ale ND

Cardiace	*Vasculare*
Tahicardie cu ritm stabil	Hipotensiune ortostatică
Infarctul miocardic nedureros	Tulburări circulatorii cerebrale
Ischemia miocardică silenţioasă	Tulburări circulatorii ale extremităţilor
Creşterea intervalului QTc (peste 400 ms)	Edeme ale membrelor inferioare
Tulburări de ritm şi moarte subită	

Tulburările frecvenţei şi sistemului cardiac sunt de multe ori trecute cu vederea; ele sunt urmarea disfuncţiei simpatice (acceleratorii) şi parasimpatice (inhibitorii). Se manifestă prin tahicardie de repaus, dispariţia bradicardiei din timpul somnului, realizând un ritm tahicardic „stabil". Înregistrările Holter de 24 ore au putut demonstra prezenţa acestei tulburări. Metoda cea mai bună de evaluare a alterării celor două componente vegetative a inervaţiei cardiace constă în analiza spectrală a ritmului cardiac, apreciată în cursul unei manevre de stimulare vagală (manevra Valsalva, respiraţie rară şi profundă) sau simpatică (trecerea în ortostatism). Componenta simpatică se exprimă în frecvenţele înalte, în timp ce componenta parasimpatică, în frecvenţele mai joase (fig. 35).

Tulburările vasculare sunt multiple. Dintre acestea menţionăm:

• *hipotensiunea ortostatică* (scăderea PAS > 20–30 mmHg), care se poate sau nu însoţi cu ameţeli, tulburări de vedere sau chiar lipotimie la trecerea în ortostatism. Este agravată de folosirea unor medicamente hipotensoare, diuretice sau antidepresoare triciclice. Tulburarea poate fi uneori invalidantă, bolnavul fiind în imposibilitatea de a se deplasa singur;

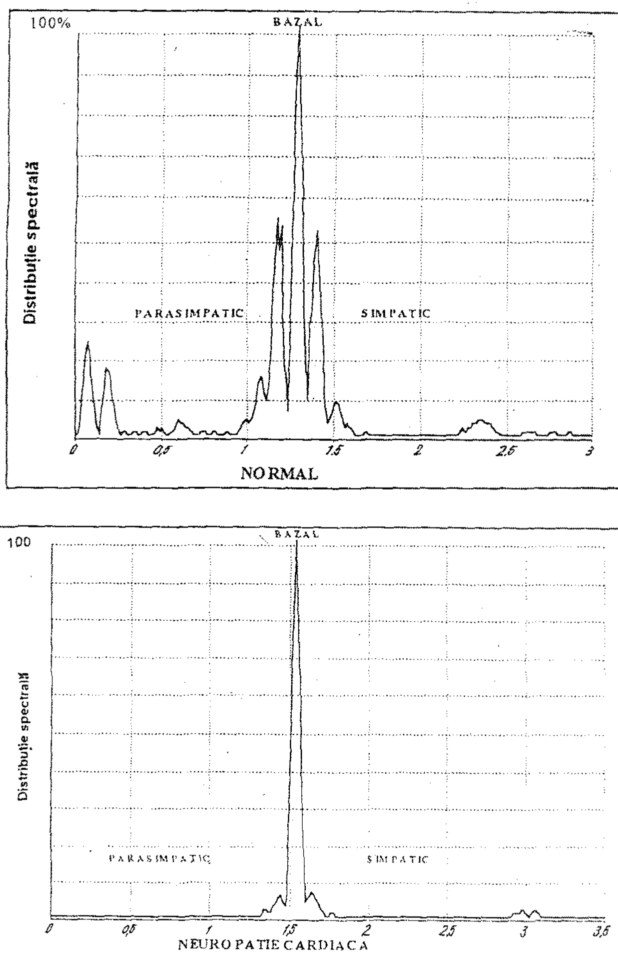


Fig. 35. - Analiza spectrală a ritmului cardiac,în cursul unei manevre Valsalva indică, la individul normal, prezența componentelor parasimpatică și simpatică, care sunt abia schițate la pacientul cu neuropatie diabetică cardiacă.

• *tulburările vasomotorii cutanate* pot apărea în special la nivelul picioarelor. În unele cazuri se pot constata edeme ale labei piciorului, consecință a vasodilatației, șunturilor arterio-venoase și creșterii permeabilității capilarelor.

Tulburările vegetative gastro-duodenale includ mai multe manifestări, printre care mai importante sunt hipotonia esofagiană și mai ales gastrică. În formele severe, aceasta din urmă realizează ceea ce s-a numit *„gastroparesis*

diabeticorum" (stomac mare hipoton, cu golire întârziată şi incompletă, însoţită de anorexie, greţuri şi vărsături). Studiile de manometrie gastrică sau înregistrarea electrogastrogramei, ca de altfel şi radioscopia gastroduodenală şi investigarea ecografică obiectivează această tulburare;

– *diareea nocturnă,* se întâlneşte destul de rar, dar este extrem de rezistentă la tratamentul simptomatic; caracterizează denervarea parasimpatică intestinală. Pacientul prezintă 10–20 scaune apoase pe zi, însoţite iniţial de pierdere ponderală, urmată ulterior de o stabilizare a greutăţii, în ciuda persistenţei diareii. Evoluţia este impredictibilă, uneori dispărând spontan, după mai multe luni;

– *hipotonia veziculei biliare* sau *constipaţia* au fost interpretate ca o denervare a veziculei şi respectiv, a colonului.

Tulburările urinare includ hipotonia ureterală şi mai ales pareza vezicală. Senzaţia de umplere vezicală diminuă, pacientul urinează mai rar, dar incomplet, şi uneori prin prea plin. În cazurile severe („vezică neurogenă"), golirea vezicii urinare nu mai poate fi făcută decât prin sondare. Frecvenţa mare a infecţiilor urinare la diabetici sunt în mare măsură consecinţa acestor tulburări.

Tulburările sexuale includ impotenţa la bărbăt şi tulburările menstruale la femeie. Prevalenţa impotenţei variază între 35–50% din cazuri. Este de tip erectil, asociindu-se uneori cu ejaculare retrogradă. Tratamentele medicale sunt ineficiente.

Tulburările motilităţii pupilare sunt asimptomatice şi trebuie cercetate sistematic. Ele se întâlnesc în mai mult de 50% dintre diabetici, uneori curând după debutul bolii. Iniţial se constată o întârziere a reacţiei pupilare normale. În întuneric, diametrul pupilar este anormal de mic şi variază mai puţin prin expunere la lumină intensă. În prezent există sisteme automate de înregistrare a dimensiunilor pupilare, în care reflexul pupilar la lumină este măsurat automat şi cuantificat.

Tulburările cutanate sunt prezente aproape invariabil. Ele cuprind anhidroza distală, datorată denervării simpatice a glandelor sudoripare, însoţită uneori de o hipersudoraţie compensatorie la nivelul trunchiului sau feţei. Tulburările de termoreglare duc la intoleranţă la cald.

Denervarea vegetativă şi afectarea răspunsului adrenergic determină în unele cazuri apariţia hipoglicemiilor severe fără avertizarea obişnuită (foame, transpiraţie, agitaţie, tremurături ale mâinilor). Hipoglicemiile neconştientizate se înregistrează mai frecvent la aceşti pacienţi şi datorită ripostei adrenergice diminuate, având ca efect lipsa de corectare a valorilor glicemice scăzute (prin diminuarea glicogenolizei hepatice).

Tulburările trofice cutanate sunt numeroase şi variabile. Cea mai severă este reprezentată de ulcerul trofic neuropat.

Morfopatologie. Studiile histologice efectuate pe material bioptic sau necropsic, obţinut de la diabetici cu o durată variabilă de evoluţie a bolii (cel mai adesea peste 20 ani), indică o mare paletă de leziuni nervoase, înregistrate în toate categoriile de nervi, în ganglionii paravertebrali şi chiar în encefal.

Cele mai caracteristice modificări întâlnite la pacienţii diabetici ar putea fi sistematizate astfel:

– scăderea densităţii fibrelor nervoase amielinice, precum şi aspecte de degenerescenţă walleriană a acestora. Leziunile cele mai mari sunt distale, progresând către centru (de tip "*dying back*");

– pe lungimea unui nerv, procese de demielinizare segmentară, de extensie mai mare sau mai mică asociate cu procese de degenerare axonală, cu evoluție centripetă;

– paranodal sau de-a lungul nervului, pe lângă procesul de demielinizare se pot înregistra și *procese regenerative* anarhice, întâlnite mai ales la pacienții prezentând tipul de neuropatie *hiperalgică* (disestezică). Durerile sunt produse de descărcările nervoase spontane din fasciculele de regenerare;

– studiul zonelor *paranodale* importante în procesul transmiterii influxului nervos (și răspunzător, în parte, de scăderea vitezei de conducere nervoasă) indică modificări importante: procese de demielinizare și remielinizare paranodale, disjuncție axo-glială, manifestate prin pierderea structurilor de legătură dintre ansele de mielină întrerupte la nivelul nodului Ranvier și axolemă, care menține în mod normal integritatea structurală a aparatului nodal;

– celulele Schwann prezintă, de asemenea, modificări, mergând de la hipertrofie (consecința excesului de apă atrasă de acumularea excesivă de sorbitol și fructoză), procese vacuolare, mergând până la distrucția lor totală.

Tratament. O evoluție favorabilă a neuropatiei diabetice poate fi înregistrată „spontan", numai prin mai buna echilibrare metabolică, condiție indispensabilă eficienței oricărui mijloc terapeutic, simptomatic sau etiopatogenetic. În acest sens, insulinoterapia poate fi introdusă chiar atunci când forma clinică a DZ nu impune în mod obligatoriu acest tratament.

În neuropatia diabetică hiperalgică, tratamentul este simptomatic. Se începe întotdeauna cu medicația antialgică obișnuită (acid acetilsalicilic, indometacin, fenilbutazonă). În caz de insucces vor fi încercate carbamazepina (Tegretol, Finlepsin, Stazepin) de 3 ori/zi câte 200 mg sau antidepresivele triciclice de tip Imipramina (Antideprin 25 mg sau Doxepin 25 mg câte 3 tablete/zi) ținând cont de faptul că intrarea lor în acțiune necesită 7–10 zile. Dezavantajul lor constă în exacerbarea hipotensiunii ortostatice și a retenției urinare.

Tot în această formă au mai fost utilizate cu succes stimularea electrică transcutanată (TENS), electro-acupunctura sau tratamente locale cu Capsaicina (unguent produs utilizând un extract de ardei iute).

În neuropatia diabetică hipoalgică, rezultate favorabile au fost obținute prin ionizări ale membrelor inferioare cu Xilina $1^0/_{00}$ și vitamina B_1, ședințe zilnice în serii de câte 10, care pot fi repetate la 3–6 luni. Balneofizioterapia (mofete, băi carbogazoase) poate fi utilă.

Vitaminoterapia (B_1 și B_6) este larg utilizată, deși eficiența ei nu a fost încă dovedită. Efecte favorabile se pot obține cu produsul fitoterapic Neuromion care conține cantități mari de mioinozitol natural, substanțe antioxidante și vitamine din grupele B și C.

Inhibitorii de aldozoreductază (Tolrestat, Ponalrestat) au o valoare incertă.

Neuropatia vegetativă va fi tratată în funcție de manifestarea tulburării. În hipotensiunea ortostatică au fost încercate: Dihidroxiergotamina în doze mari (10–20 mg/zi), cortizonicele (preferabil de tip Fludrocortizon), precum și ciorapii elastici.

În gastropareza diabetică poate fi utilizată metoclopramida (10–20 mg de 3 ori pe zi). În pareza vezicală, pacientul va fi sfătuit să urineze la 3 ore, excercitând, eventual, o presiune asupra hipogastrului, în vederea golirii cât mai complete a vezicii.

GANGRENA DIABETICĂ

Importanță și frecvență. Leziunile trofice ale piciorului reprezintă una dintre cele mai grave probleme medico-sociale ale diabetului, întrucât adeseori se soldează cu amputarea unui membru, invaliditate severă pentru pacient si costisitoare pentru societate. Mai mult de jumătate din amputațiile netraumatice ale membrului inferior sunt cauzate de diabet.

Interesul față de această problemă decurge din faptul că majoritatea amputațiilor diabetice sunt *prevenibile*. În Declarația de la St. Vincent din 1989 s-a propus o scădere cu 50% a amputațiilor induse de diabet. Acest lucru se poate obține relativ ușor dacă se respectă 3 condiții: (1) inspecția zilnică a picioarelor de către pacient (sau când acesta nu o poate face, de către membrii familiei); (2) selectarea de către medic, printr-o investigare simplă, a pacienților aflați la risc pentru această complicație (diabeticii cu neuropatie *hipoalgică*); (3) includerea acestor pacienți într-un *program specific de educație* prin care să se prevină instalarea leziunilor trofice și să se intervină prompt și în mod adecvat pentru îngrijirea lor când ele, totuși, au apărut.

Fiziopatologie. Trei factori intervin în apariția gangrenei diabetice (GD) și anume: (1) cel mai important și mai constant este factorul *neuropat*, reprezentat de neuropatia diabetică. Afectarea *sensibilității nociceptoare* (termoalgezice) este factorul central în apariția și tolerarea unei leziuni inițiale cauzate de factori fizici (rosătură de pantof, înțepături, tăieturi, arsuri) sau chimici. Afectarea nervoasă simpatică stă la baza tulburărilor funcționale vasculare având drept consecință *hipoxia tisulară* și scăderea dramatică a *troficității țesuturilor*. Acest proces este favorizat de alterarea țesutului conjunctiv, dependent în mare măsură de glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale; (2) al doilea factor este cel *vascular*, reprezentat în toate cazurile de *microangiopatia diabetică,* care afectează vasele mici (sub 10 μm diametru) din toate țesuturile, iar într-un procent mai mic (circa 15% din cazuri) de *macroangiopatia diabetică,* numită și *arteriopatia diabetică;* (3) al treilea factor, obligator, dar secundar primelor două procese, este cel *infecțios*. Leziunile cutanate, bine tolerate (datorită absenței durerii), permit grefarea unor germeni de o mare varietate (streptococi, stafilococi, anaerobi, bacili gram negativi – *Escherichia coli, klebsiella, proteus* etc.), proces favorizat de sensibilitate crescută a diabeticilor pentru infecții în general, și la nivelul piciorului, în special.

Forme clinice. Din punct de vedere al prezentării clinice se pot distinge două forme majore:

(a) *gangrena umedă extensivă,* care se instalează relativ brusc, în urma suprainfectării unei leziuni declanșante (rosătură, tăietură, înțepătură etc.), la un pacient prezentând un grad variabil de afectare nervoasă și/sau vasculară. Pacientul este febril, starea generală alterată, iar local procesul inflamator este impresionant: tumefierea labei piciorului cu zone de sfaceluri și trencuri de limfangită. Indiferent de forma de diabet anterioară, stresul infecțios poate induce cetoacidoza, care introduce un factor suplimentar de gravitate și de urgență.

(b) *gangrena uscată* este o formă care apare mai frecvent pe fondul de ischemie cronică progresivă. Fără o leziune de continuitate evidentă, halucele sau, mai rar, unul din celelalte degete de la picior, sau în zona calcaneeană,

țesuturile capătă o culoare vinețiu-negricioasă, care se poate însoți de dureri intense (când inervația somato-senzitivă este prezentă) sau, dimpotrivă, lipsită de dureri (când sensibilitatea este mult diminuată datorită neuropatiei somato-senzitive). Evolutia este lentă, torpidă, fără febră și alterare a stării generale. Local, țesuturile afectate se mortifică, iar în cazuri excepționale, când bolnavul refuză intervenția, se poate asista la o autoamputație a unui deget sau chiar a piciorului. Alteori există asociate semne locale inflamatorii minore, care cedează la tratamentul antibiotic.

Cele două forme de gangrenă sunt, în mare măsură, superpozabile cu ceea ce s-a numit „piciorul neuropatic" și „piciorul ischemic", ale căror particularități rezultă din tabelul XXVI.

TABELUL XXVI

Particularitățile gangrenei diabetice de tip „neuropatic" și „ischemic"

Gangrena neuropată	*Gangrena ischemică*
– Leziuni întinse dar nedureroase – Leziuni de tip „umed" sau „uscat – Tegumente cianotice, cu temperatură normală sau crescută – Deformări ale piciorului și degetelor cu zone hipertrofice, asociate cu atrofia mușchilor interosoși – Hipoestezie tactilă, algică, vibratorie – ROT absente – Turgescență venoasă, edeme – Puls arterial prezent	– Leziuni variabile ca extensie, dureroase – "Leziuni de tip „uscat" sau „umed" – Tegumente palide sau cianotice, cu temperatură scăzută – Lipsa deformărilor osoase, unghii groase, picioarele efilate – Sensibilitate normală sau diminuată – ROT pot fi normale – Pielea uscată – Puls arterial absent
– TAS gleznă/braț < 0,5. – Fotopletismografie: amplitudine normală sau crescută – PO_2 transcutanat pe dosul piciorului < 30 mmHg*	– TAS gleznă/braț > 0,5 – Fotopletismografie: amplitudine scăzută sau absentă – PO_2 transcutanat > 70 mmHg

* Dacă inhalarea de oxigen 100% timp de 10 minute nu crește PO_2 cu 10 mmHg, prognosticul chirurgical (cicatrizarea) este negativ.

O formă particulară de *gangrenă uscată* este *ulcerul trofic*, care apare, de regulă, la pacienți cu circulație periferică bună, dar cu semne de neuropatie diabetică avansată. Localizarea ulcerului trofic poate fi *plantară* (la nivelul zonelor de presiune crescută) sau la nivelul *gambei*, în jumătatea inferioară a acesteia.

Tratament. Severitatea gangrenelor este variabilă de la caz la caz. Pacientul bine educat, care se prezintă la medic imediat ce apare o leziune cutanată, poate beneficia de îngrijire locală, asociată cu tratamentul medical. Baza acestui tratament constă, pe lângă echilibrarea corespunzătoare a bolii (care necesită aproape invariabil insulinoterapie, uneori numai până la vindecarea leziunii), tratamentul vasodilatator și trofic general. Redăm câteva variante de tratament:

– Sulodexid (Vessel-Due) – 1 fiolă/zi în perfuzie, timp de 10 zile, urmate de un tratament oral cu același produs, 2–3 tablete/zi timp de 3 luni.

– Pentoxifilin sau Trental, în perfuzia i.v. 10 zile, continuate 1–3 luni cu tratament oral.

În cazurile în care leziunile apar pe fond ischemic, se poate recurge la injectarea intraarterială (în artera femurală, la plica inghinală), a unui amestec cuprinzând: Xilină, Trental, Heparina, Hemisuccinat de hidrocortizon, insulină şi eventual un antibiotic (metodă mai mult experimentală).

Ulcerele trofice plantare, apărute pe zone de presiune crescută, nu se pot vindeca dacă pacientul continuă să calce pe zona afectată, fără o protejare a acesteia. Aceasta poate fi făcută cu un dispozitiv ortopedic simplu, care să asigure contactul tălpii piciorului numai pe ţesuturile sănătoase.

Tratamentul ulcerelor trofice rezistente la tratamentele uzuale mai pot beneficia de radioterapia antiinflamatorie.

Multe gangrene diabetice ajung la spital după o evoluţie îndelungată (săptămâni). Această întârziere se soldează de cele mai multe ori cu progresia procesului infecţios către structurile osoase. *Distrucţia osoasă,* uşor vizibilă pe radiografia piciorului, înseamnă trecerea cazului din sfera tratamentului medical, în cea a tratamentului chirurgical. În această situaţie, decizia amputaţiei (limitate sau extinse) depinde de doi factori: (1) prezenţa sau nu a ischemiei, cicatrizarea leziunilor necesitând un nivel de minimă oxigenare tisulară (PO_2 > 50 mmHg); (2) extensia leziunilor, a căror gravitate a fost apreciată de Wagner (1987) conform criteriilor înscrise în tabelul XXVII.

TABELUL XXVII

Gradele de gravitate ale piciorului diabetic (după Wagner, 1987)

- **Gradul 0:** Lipsa leziunilor deschise, dar prezenţa prealabilă a unor deformări osoase sau a hiperkeratozei.
- **Gradul 1:** Ulcer superficial, fără penetrare în ţesuturile profunde.
- **Gradul 2:** Extensia profundă către tendoane, oase şi articulaţii.
- **Gradul 3:** Tendinită, osteomielită, abces ori celulită profundă.
- **Gradul 4:** Gangrena unui deget de la picior sau a labei piciorului, cel mai adesea asociat cu o infecţie plantară.
- **Gradul 5:** Gangrena masivă a piciorului, asociată cu leziuni articulare şi cu o infecţie a ţesuturilor moi.

În stadiile depăşind gradul 2 de gravitate, abordarea chirurgicală trebuie făcută de un chirurg familiarizat cu o patologie de acest tip şi în strânsă colaborare cu medicul diabetolog, care trebuie să asigure echilibrul metabolic al bolii.

Când piciorul nu mai poate fi salvat, trebuie ştiut că o proteză plasată pe o amputaţie de gambă, chiar în treimea superioară, care menţine articulaţia genunchiului, poate fi într-o mare măsură acceptabilă. Amputaţia de coapsă, însă, ridică o problemă majoră de invaliditate.

În fine, cea mai dramatică situaţie este aceea în care, după pierderea unui picior, urmează pierderea celui de al doilea, lăsând în urmă un trunchi fără picioare, aflat în imposibilitatea de a se deplasa şi a se îngriji singur. Costul social al unei astfel de situaţii este foarte mare, mai ales dacă pacientul este relativ tânăr.

Prevenirea gangrenei diabetice. Gangrena diabetică este o *complicație a mai multor complicații.* Apariția ei este aproape totdeauna consecința unui *factor declanșator prevenibil.* Prevenirea trebuie făcută prin *buna educare* a pacienților.

S-a constatat că educarea corespunzătoare a acestor pacienți scade în mod impresionant frecvența acestor complicații. Acest lucru este realizat cel mai bine în așa-zisele *Clinici ale piciorului diabetic,* asigurate de o echipă mixtă: chiropodist (asistentă medicală instruită în îngrijirea leziunilor minore: durioame, micoze subunghiale, unghii încarnate, fisuri ale picioarelor etc.) la care se asociază medicul diabetolog și medicul chirurg.

Eficiența maximă a echipei de prevenire și îngrijire a GD se înregistrează atunci când din numărul mare de diabetici, sunt identificați pacienții aflați la *risc pentru gangrenă,* datorită prezenței unora sau mai multor factori din cei indicați în tabelul XXVIII.

TABELUL XXVIII

Factorii de risc pentru gangrena diabetică

- prezența neuropatiei hipoalgice
- prezența deformărilor articulare evidente, a piciorului plat, a zonelor de presiune plantară crescută
- absența pulsațiilor pedioaselor și tibialelor posterioare, cu indice oscilometric scăzut sau absent în treimea inferioară a gambei;
- diminuarea elasticității țesuturilor (datorită procesului de glicozilare a colagenului), îngroșarea pielii (limitarea sub 30 grade a flexiei dorsale a halucelui)
- capul metatarsienelor proeminente și inadecvat acoperite de țesut moale
- tendință la formare de calus
- prezența anterioară (sau persistentă) a unor leziuni cutanate (flictene, unghie încarnată, micoze subunghiale).

Chirurgia vasculară *(by-pass)* trebuie avută totdeauna în vedere la pacienții cu ischemie periferică. Tehnicile de repermeabilizare vasculară (dezobstrucție arterială) ori *by-pass*-ul cu grefa venoasă autologă, dau rezultate la fel de bune ca la pacienții nediabetici.

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Frecvență generală. Deși leziunile vaselor mari (≥ 1 mm diametru) se întâlnesc întotdeauna la pacienții diabetici vârstnici, localizarea lor, precum și modul de manifestare clinică nu diferă în mod substanțial față de leziunile clasice de ateroscleroză. Singurele elemente caracteristice pacientului diabetic se referă la prezența alterărilor histologice secundare proceselor de glicozilare enzimatică și neenzimatică, a proteinelor structurale, în special a colagenului, care reprezintă o componentă importantă a țesutului de susținere din jurul vaselor.

Frecvența mai mare a leziunilor macrovasculare la diabetici față de nediabetici se datorește în mare parte prezenței concomitente, la acești bolnavi, a mai multor factori de risc vascular, precum: dislipidemiile, obezitatea, hipertensiunea arterială și hiperinsulinismul. Ele se asociază și cu alterarea concomitentă a vaselor medii (≥ 0,1 mm diametru) și mici (sub 0,1 mm diametru).

Incidența medie anuală a principalelor manifestări ale macroangiopatiei diabetice sunt indicate în tabelul XXIX.

Deşi oricare vas mare poate prezenta leziuni aterosclerotice (care sunt aproape identice ca aspect şi localizare cu cele nediabetice), în cele ce urmează ne vom referi la principalele 3 localizări: coronariană, periferică (membrele inferioare) şi cerebrală.

TABELUL XXIX

Incidența anuală medie (exprimată la 1 000 persoane) a principalelor boli cardiovasculare (C.V.) la diabetici, comparativ cu nediabetici*

	Bărbați		*Femei*	
	Diabetici	*Nediabetici*	*Diabetici*	*Nediabetici*
Boală cardiovasculară	39,1	19,1	27,2	10,2
Moarte prin cauză C.V.	17,4	8,5	17,0	3,6
Insuficiență cardiacă	7,6	3,5	11,4	2,2
Claudicație intermitentă	12,6	3,3	8,4	1,3
Infarct cerebral	4,7	1,9	6,2	1,7
Boală coronariană	24,8	14,9	17,8	6,9

* Datele provin din studiul Framingham, efectuat pe 5 209 persoane urmărite timp de 20 ani, între vârstele de 30 şi 62 ani.

Macroangiopatia coronariană. Frecvența leziunilor macroangiopatice coronariene depinde de: (1) criteriile de diagnostic folosite: anamneză, modificări EKG, angiografie coronariană sau de (2) caracteristicile demografice ale populației diabetice studiate: vârsta actuală, vârsta la debutul diabetului, vechimea bolii, tipul de diabet şi gradul de echilibru metabolic al acestuia.

Studiul prevalenței bolii coronariene la diabetici indică următoarele caracteristici față de persoanele nediabetice: apare de 2–3 ori mai frecvent la pacienții de aceeaşi vârstă; apare la o vârstă mai tânără (în general cu 7–10 ani); riscul relativ al mortalității cardiovasculare este de 2–3 ori mai mare.

Infarctul miocardic la diabetici. Trei sunt caracteristicile principale ale acestuia: (1) frecvența mai mare; (2) absența simptomatologiei dureroase caracteristice (în cca 80% din cazuri), datorată prezenței neuropatiei diabetice asociate; (3) la o extensie egală a zonei infarctizate, o mortalitate mai mare (datorată frecvenței crescute a tulburărilor de ritm şi a insuficienței cardiace congestive) față de nediabetici, consecință a prezenței *miocardopatiei diabetice* şi a *neuropatiei diabetice* asociate.

Există cazuri în care diabetul este descoperit cu ocazia infarctului. Distincția dintre un diabet pauci-simptomatic şi o reacție hiperglicemică indusă în momentul infarctizării, poate fi făcută pe baza determinării hemoglobinei glicozilate, care în primul caz este crescută, iar în situația din urmă, normală.

Atitudinea terapeutică este similară cu cea din infarctul miocardic la nediabetic; în plus este necesar controlul corespunzător al diabetului, recurgând, dacă este necesar, la tratamentul cu insulină. Trebuie subliniat însă că o hipoglicemie terapeutică poate precipita un nou accident coronarian.

Moartea subită se întâlnește mai frecvent la diabetici față de nediabetici, fie datorită instalării unui infarct miocardic atipic, fie datorită unor tulburări de ritm (precipitate de ischemie pe fondul miocardopatiei diabetice și a neuropatiei diabetice).

Suferința cordului la persoanele diabetice este consecința intricării variabile a următorilor patru factori: *macroangiopatia* (ateroscleroza și eventual tromboza arterelor coronare principale), *microangiopatia* (afectarea vaselor cu diametrul sub 10 µm); *neuropatia diabetică vegetativă* (simpatică și parasimpatică) și *miocardopatia dismetabolică* (consecința glicozilării enzimatice și neenzimatice a structurilor miocardice și colagenice de susținere, asociată cu modificări diselectrolitice complexe, precum și cu alterarea metabolismului energetic din mușchiul cardiac).

Miocardopatia dismetabolică poate fi pusă în evidență prin ecocardiografie care permite evidențierea disfuncției diastolice.

Arteriopatia membrelor inferioare (vezi și capitolul „Bolile arterelor"). Este o complicație vasculară, de regulă unilaterală, dar care poate fi și bilaterală. De prezența ei depinde prognosticul unei gangrene diabetice, tratamentul conservator medical fiind de cele mai multe ori ineficient.

Particularitățile arteriopatiei diabetice sunt următoarele:

– apare de două ori mai frecvent la diabetici față de nediabetici, iar dintre aceștia mai frecvent la fumători decât la nefumători;

– raportul de frecvență între bărbați/femei, care la arteriopatia aterosclerotică este de 5/1, la diabetici scade la 3/1;

– în cele mai multe cazuri claudicația intermitentă întâlnită în arteriopatia aterosclerotică este rară la pacienții diabetici datorită asocierii cu neuropatia diabetică;

– macroangiopatia se asociază cu leziuni extinse în arteriole, precum și în vasele mai mici. Totuși, în cazurile în care vasele mari sunt permeabile, prezența leziunilor trofice cutanate trebuie atribuită nu *ischemiei*, ci *neuropatiei*. Pe specimene histologice prelevate de la pacienții amputați, ocluziile microvasculare nu se întâlnesc mult mai frecvent la diabetici față de nediabetici. Singura modificare microvasculară mai frecventă la diabetici este îngroșarea membranei bazale a capilarelor.

Frecvența crescută a *mediocalcinozei* este o constatare a cărei explicație este nesatisfăcătoare.

Tratamentul unei arteriopatii diabetice este după caz, medical sau chirurgical. Tratamentul medical este similar cu cel aplicat la ateroscleroză obliterantă la nediabetici. Tratamentul chirurgical, la pacienții fără gangrenă diabetică constă în tehnicile clasice de revascularizare. Simpatectomia lombară nu este indicată.

Un element esențial în arteriopatia diabetică este evitarea cu orice preț a instalării leziunilor trofice. În arteriopatia diabetică însoțită cu gangrenă, singura soluție terapeutică este amputația în țesut sănătos și bine vascularizat. Încercarea de a limita extensia amputației se soldează de cele mai multe ori, datorită lipsei de cicatrizare a plăgii operatorii, cu o nouă intervenție la un nivel mai înalt, ajungându-se în final la invalidanta amputație de coapsă.

Boala arterelor cerebrale. Accidentele vasculare cerebrale se întâlnesc de 3 ori mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, inducând o mortalitate crescută. Frecvența crește cu vârsta, cu durata diabetului, cu prezența

hipertensiunii arteriale şi cu gradul dezechilibrului metabolic. Sunt mai frecvente la femei decât la bărbaţi.

Leziunea cea mai frecventă este reprezentată de *infarctul cerebral* datorat ocluziei vaselor mici penetrante pornind din arterele cerebrale şi artera bazilară. Există o formă cu infarctizări mici, dar multiple, care se manifestă printr-o deteriorare progresivă a funcţiilor cerebrale, manifestat prin sindrom pseudo-cerebelos.

Hemoragia cerebrală se întâlneşte cu o frecvenţă mai mică decât infarctul cerebral, dar are o gravitate mai mare.

Ca şi în cazul infarctului de miocard, accidentele vasculare cerebrale acute pot fi o complicaţie revelatoare a DZ, necunoscut anterior şi netratat. La aceşti pacienţi (spre deosebire de hiperglicemiile tranzitorii, reacţionale), hemoglobina glicozilată este crescută, semn că diabetul datează de multă vreme.

Investigaţiile paraclinice (în special tomografia computerizată, tomografia cu rezonanţă magnetică, ultrasonografia Doppler a vaselor gâtului sau cea transcraniană, precum şi angiografia vaselor pornind din arcul aortic) şi atitudinea terapeutică sunt similare ca la persoanele nediabetice.

ALTE COMPLICAŢII CRONICE DIABETICE

Afectarea cutanată. Leziunile cutanate întâlnite la persoanele cu DZ sunt frecvente şi extrem de polimorfe; ele se datoresc scăderii troficităţii pielii, în mod normal bine inervată şi vascularizată.

O parte din leziunile cutanate întâlnite la pacienţi diabetici sunt relativ specifice bolii. Dintre acestea mai importante sunt: necrobioza lipoidică, granulomul inelar, buloza diabetică, xantoamele papuloase eruptive. Astfel de leziuni sunt independente de tulburările ischemice şi nu evoluează spre leziuni caracteristice „piciorului diabetic".

Osteoartropatia diabetică (piciorul cubic Charcot). Complicaţia numită şi „piciorul neuropatic" se manifestă printr-o deformare a piciorului ca urmare a afectării oaselor şi articulaţiilor tibio-tarsiene. Ele induc tulburări de statică osoasă şi se însoţesc de atrofii ale muşchilor interosoşi şi de tulburări trofice cutanate variabile. Cauza principală este neuropatia diabetică, somatică şi vegetativă, asociată tulburărilor microvasculare, care afectează toate ţesuturile din zonă: oase, muşchi, capsule articulare, ţesut subcutanat, piele.

Tulburarea se întâlneşte la circa 1% din toţi diabeticii, mai frecvent la vârstnici, după o evoluţie îndelungată a bolii. Debutul tulburării poate fi insidios sau relativ brusc. Iniţial, se constată o tumefiere a ţesutului din jurul articulaţiei piciorului, însoţită de edeme şi semne inflamatorii. Zona este caldă, umedă, dar nedureroasă. Permeabilitatea vaselor mari este păstrată. În schimb, examenul neurologic clinic indică absenţa reflexelor OT şi o diminuare severă a tuturor tipurilor de sensibilitate. Cu timpul, deformarea piciorului îmbracă aspecte monstruoase, facilitate de prăbuşirea bolţii plantare şi crearea de zone de presiune crescută, sediul predilect pentru ulcere trofice.

Examenul radiologic osos pune în evidenţă osteoporoza, îmbrăcând uneori aspect geodic sau fracturi patologice nedureroase ale capului metatarselor sau falangelor. În unele cazuri se constată semne radiologice de remaniere osoasă anarhică, cu periostoză şi osificarea părţilor moi.

În ciuda deformărilor monstruoase prezente, dacă se evită apariția ulcerelor trofice, se poate ajunge la o stabilizare a procesului patologic, menținându-se o funcție statică acceptabilă.

Complicații osteo-tendino-articulare. Sunt relativ rare sub aspect clinic, față de complicațiile clasice, specifice DZ.

Osteopenia se manifestă prin scăderea densității osoase cu mai mult de 10%, situație întâlnită la aprox. 50% din diabeticii cu boală dezechilibrată metabolic. Principala cauză este constituită de alterarea tramei proteice osoase, secundară glicozilării proteinelor structurale.

Boala Dupuytren și *sindromul tunelului carpian* se întâlnesc mai frecvent la diabetici decât la populația generală și sunt legate de glicozilarea excesivă a proteinelor de structură.

Parodontopatia se datorește microangiopatiei vaselor gingivale, glicozilării proteinelor țesutului conjunctiv peridental și scăderii pH-ului bucal, datorat hiperglicemiei salivare. Tulburarea se întâlnește la peste 75% din diabetici. În cazurile severe, cu pierderea parțială sau totală a danturii, alimentarea defectuoasă poate explica unele forme de denutriție, precum și apariția unor episoade hipoglicemice la diabeticii insulinodependenți, datorită absorbției întârziate a alimentelor.

Infecțiile de cele mai variate tipuri (atât locale, cât și generale) se întâlnesc cu o frecvență mare la diabetici datorită capacității lor scăzute de apărare. Cele mai frecvente localizări sunt cele cutanate (furunculoză, ulcere trofice sau abcese la locul injecțiilor cu insulină), cele colecistice („colecistita emfizematoasă" sau „gangrena colecistică"), cele ale aparatului urinar (pielonefrite acute și cronice, cistite), sau ale aparatului respirator (tuberculoza pulmonară se întâlnește de 2 ori mai frecvent la diabetici față de nediabetici).

Hepatopatia dismetabolică poate fi considerată ca o tulburare specifică DZ. Ea se manifestă printr-o încărcare grasă (uneori și glicogenică) a celulelor hepatice. În mai mult de jumătate din cazuri, la diabetici nou descoperiți se constată o hepatomegalie, uneori impresionantă, care retrocedează (total sau parțial) imediat după obținerea echilibrului metabolic. Tulburarea se datorează ineficienței insulinei la nivelul celulei hepatice, acolo unde au loc principalele procese de interrelare metabolică, controlate în mare măsură de către insulină. În multe cazuri, în special în perioadele de dezechilibru metabolic, se poate constata o discretă citoliză hepatică sau o retenție biliară. Rareori aceste tulburări trec într-o formă clasică de hepatită cronică și încă și mai rar evoluează către o ciroză hepatică.

7. COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DZ.

HETEROGENITATEA COMPLICAȚIILOR ACUTE

Pacientul diabetic este susceptibil pentru numeroase complicații acute, atât medicale cât și chirurgicale (tabelul XXX). Cele medicale pot fi și ele împărțite în *organice* și *metabolice,* specifice pacientului diabetic.

TABELUL XXX

Complicațiile acute ale diabetului zaharat

Complicații chirurgicale
- *nespecifice:* apendicită acută, ocluzie intestinală, ulcer hemoragic etc.
- *specifice:* gangrenă diabetică, hemoragie vitreană, cataractă diabetică etc.

Complicații medicale
- *organice:* infarct miocardic acut, accident vascular acut, pneumopatii acute, tuberculoză pulmonară etc.
- *metabolice:* – cetoacidoză diabetică severă („comă diabetică")
  – comă hiperosmolară
  – acidoză lactică
  – *comă hipoglicemică*

Situații speciale
- diabetul și sarcina
- chirurgia la pacientul diabetic

Atât complicațiile chirurgicale, cât și cele medicale organice, reprezintă, de regulă, *factori de declanșare* ai unei decompensări metabolice de tip comă cetoacidozică, comă hiperosmolară sau acidoză lactică. În fapt, complicațiile metabolice sunt rareori „pure"; relativ frecvent sunt „forme mixte", ca de exemplu, o cetoacidoză asociată cu hiperosmolaritate sau o acidoză lactică asociată cu cetoză și hiperosmolaritate. Multe dintre urgențele metabolice survin la vârstnici, prezentând complicații cronice multiple și sunt declanșate de o afecțiune medicală acută.

Elementele bilanțului clinic și biochimic minim, necesar diagnosticării și încadrării corecte a unei urgențe metabolice sunt redate în tabelul XXXI.

TABELUL XXXI

Parametrii clinici și biochimici minimi necesari diagnosticării și evaluării periodice a unei urgențe metabolice

Parametrii clinici	*Parametrii biochimici*
Starea de conștiență*	Glicemie
Reflexe: OT, Babinski	Sodiu
Gradul deshidratării	Potasiu
Debitul urinar	Clor
Tensiunea arterială	Uree sanguină
Ritm cardiac	Osmolaritate plasmatică
Bilanț hidric	„Gaură anionică"
EKG	Parametrii acidobazici**
	Sodiu și potasiu urinar
	Glicozurie și cetonurie

* Scorul Glasgow indică profunzimea unei come (vezi tabelul XXXIII)
** pH actual, pCO_2, baze tampon, baze exces, bicarbonat actual și rezervă alcalină

Redăm mai jos formulele de calcul pentru unii din parametrii biochimici menționați.

Osmolaritatea plasmatică (exprimată în mOsm/l) rezultă din formula:

$$mOsm/l = (Na^{+} + 10) \times 2 + glucoza\ mmol/l + ureea\ mmol/l$$

Valoarea în mmol/l pentru glucoză și uree rezultă din împărțirea concentrației plasmatice a acestora la greutatea lor moleculară de 180 (pentru glucoză) și, respectiv, 60 (pentru uree). Valorile normale ale osmolarității plasmatice sunt cuprinse între 305 și 310 mOsm/l.

Osmolaritatea plasmatică se referă la numărul de mOsm raportați la 1 l de apă și este cuprinsă între 285 și 295 mOsm/kg.

Osmolaritatea eficientă exclude din calcul ureea (molecula difuzibilă prin membranele celulare) astfel încât valorile normale sunt încă și mai mici, cuprinse între 280–290 mOsm/l.

Deficitul anionic („gaura anionică") rezultă din formula:

$$[Na^{+} + K^{+}] - [Cl^{-} + HCO_3^{-} + 16]$$

Suma cationilor trebuie să fie aproximativ egală cu suma anionilor; 16 reprezintă echivalentul anionic (în mEq/l) al proteinelor plasmatice. În acest calcul nu au fost incluși cationii Ca^{+2}, Mg^{+2}, precum și anionii lactat, sulfat, fosfat. În acidozele metabolice, „gaura anionică" depășește 10, 15 și chiar 20 mEq/l.

Cauzele deficitului anionic sunt: cetoacidoza (în diabet, post prelungit sau consum excesiv de alcool), acidoza lactica, insuficiența renală cronică și unele intoxicații medicamentoase (salicilați, metanol, etilen-glicol, para-aldehidă).

Deficitul de apă înregistrat în deshidratările hipertone poate fi calculat din aprecierea excesului de sodiu, după formula:

$$Exces\ de\ sodiu = 0{,}6 \times greutatea\ (kg) \times [Na^{+}\ actual - 140]$$

Dacă sodiul plasmatic actual al unei persoane de 70 kg este de 160 mEq/l, excesul de sodiu va fi de: 0,6 × 70 × 20 = 840 mEq/l. În această situație, **deficitul relativ de apă** poate fi calculat prin formula:

$$Deficit\ de\ apă\ (l) = mEq\ Na\ în\ exces / 140;\ adică,\ 840/140 = 6\ l\ apă$$

În ordinea frecvenței, urgențele metabolice întâlnite în practica medicală sunt: cetoacidoza diabetică severă (8 cazuri/an/1 000 diabetici), coma hipoglicemică (6 cazuri/an/1 000 diabetici) și coma hiperosmolară 2 cazuri/an/1000 diabetici).

COMA DIABETICĂ CETOACIDOZICĂ

Definire, frecvență, clasificare. În mod arbitrar se folosește termenul de „diabet decompensat" în momentul creșterii corpilor cetonici sanguini, detectați, de regulă, prin determinarea lor în urină. Într-o primă etapă, creșterea corpilor cetonici nu modifică pH-ul sanguin. O scădere a pH-ului sub 7,35 definește *cetoacidoza moderată,* iar sub 7,30 *cetoacidoza avansată,* numită și *precoma diabetică. Coma diabetică cetoacidozică* se definește prin scăderea pH-ului sanguin sub 7,20 și/sau a HCO_3^{-} sub 10 mEq/l. Deși, glicemia este, de regulă,

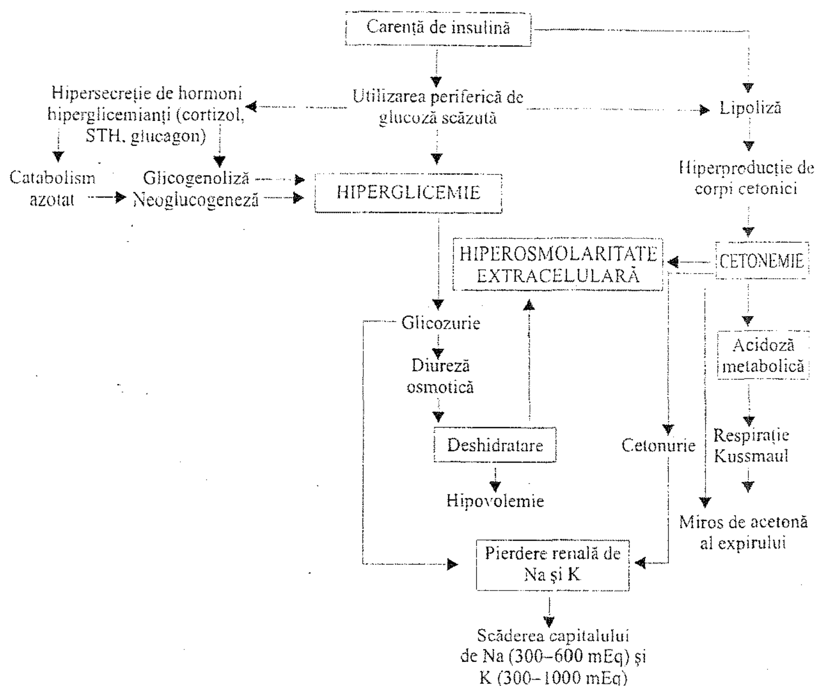


Fig. 36. – Fiziopatologia cetoacidozei diabetice severe.

crescută peste 500 mg/dl, totuși, ea nu corelează cu severitatea cetoacidozei. O glicemie de 600 mg/dl se poate întâlni ocazional, la pacienți fără cetoacidoză, în timp ce în unele cetoacidoze severe, glicemia inițială poate fi sub 400 mg/dl.

Cetoacidoza diabetică severă poate surveni la un diabetic anterior necunoscut („cetoacidoză severă inaugurală"), sau poate surveni la un diabetic cunoscut, datorită unei cauze bine definite. Aproximativ 60% se datoresc unor afecțiuni declanșante (viroze, pneumopatii, intoleranță digestivă, gastroenterită acută, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, gangrenă diabetică etc.); 20% din cazuri se datoresc întreruperii insulinoterapiei (de regulă, când bolnavul nu se poate alimenta, sau în situații accidentale); iar 20% se datoresc unor cauze diverse: sarcină, stres, abateri de la dietă etc.

Fiziopatologia cetoacidozei severe. Corpii cetonici sanguini, acetil-acetic, ß-hidroxibutiric și acetonă sunt metaboliți normali, a căror concentrație plasmatică este de circa 1 mEq/l. Două treimi sunt reprezentate de acidul ß-hidroxibutiric și o treime de acidul acetil-acetic. Acetona se găsește în concentrații mici. Importanța ei constă în faptul că, fiind volatilă, se elimină prin respirație.

Producția de corpi cetonici crește în mod considerabil în postul prelungit, când este de aproximativ 1 500 mmol/zi. Pentru ca valoarea plasmatică să rămână normală, o cantitate echivalentă trebuie utilizată de către țesuturile care

pot arde acest carburant: creierul, rinichiul şi epiteliul intestinal. O parte se elimină prin urină sub formă de NH_4^+.

În cetoacidoza diabetică, concentraţia plasmatică a corpilor cetonici depăşeşte 5 mEq/l ajungând până la 15–20 mEq/l. Cetogeneza excesivă se datoreşte mobilizării marcate a acizilor graşi liberi din ţesutul adipos (datorită hipoinsulinismului) şi scăderii hepatice a malonil-CoA (datorită excesului de glucagon), care deviază metabolismul oxidativ al trigliceridelor către producţia crescută de corpi cetonici. La această producţie crescută se adaugă subutilizarea lor periferică.

Fiziopatologia cetoacidozei diabetice severe este redată în fig. 36. Deficienţa *absolută* de insulină se întâlneşte în două situaţii: în cetoacidoza diabetică inaugurală şi în întreruperea insulinoterapiei. Insuficienţa *relativă* de insulină se întâlneşte mult mai frecvent şi se datoreşte hiperproducţiei hormonilor de contrareglare. În ambele situaţii, catabolismul proteic şi lipidic sunt mult crescute. Ele accentuează hiperglicemia indusă de deficienţa insulinică, care la rândul ei declanşează secvenţele fiziopatologice care duc la pierdere de apă şi electroliţi pe cale urinară. Aceste pierderi sunt accentuate uneori de vărsături şi diaree, şi, mai ales, de *perspiratio insensibile* din stările febrile (prin care se pierd 350 ml/24 h pentru fiecare 1°C peste 37°C) şi prin respiraţia acidotică de tip Kussmaul (150 ml/h).

Dezechilibrele hidroelectrolitice sunt complexe: datorită acidozei e.c., potasiul iese din celulă în schimbul ionului H^+ şi Na^+. Pentru acest motiv, de regulă în plasmă, K^+ este crescut, iar Na^+ este scăzut. Odată cu poliuria, şi mai ales cu eliminarea urinară a corpilor cetonici, se elimină în mod obligatoriu (sub formă de săruri cetonice) K^+, Na^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}, fosforul, astfel încât într-o cetoacidoză severă, pierderile realizate sunt importante (tabelul XXXII).

Inventarul tulburărilor metabolice, hidroelectrolitice, acidobazice, nervoase, hormonale, hemodinamice, hemoreologice, enzimatice etc. este atât de mare, încât ele sunt practic, imposibil de evaluat. Nu cunoaştem altă situaţie patologică în care evantaiul tulburărilor să fie atât de extins, ca cel din cetoacidoza diabetică severă. De aici şi gravitatea acestei tulburări, şi mai ales dificultatea aplicării unui tratament corespunzător, fără a cunoaşte parametrii biochimici esenţiali.

TABELUL XXXII

Deficitele hidroelectrolitice medii din cetoacidoza diabetică severă*

Apă	5–8 l
Baze tampon	800–1 000mEq
Na	400–600mEq
K	300–600mEq
Ca	1 000–1 500mg
P	75–150mEq
Mg	50–75mEq

* În unele situaţii, deficitele pot fi mult mai mari.

Înţelegerea fiziopatologiei lor este esenţială, întrucât tratamentul înseamnă parcurgerea inversă a căilor patologice din fig. 39. În acest proces trebuie ţinut seama de caracterul *interdependent* al tulburărilor, astfel încât, o condiţie esenţială a succesului terapeutic constă în *corectarea lent-progresivă* şi *paralelă* a tuturor tulburărilor existente. Omisia, chiar temporară, a unui element terapeutic esenţial (K^+ sau Na^+, de exemplu) se poate solda cu pierderea bolnavului, chiar dacă evoluţia celorlalţi parametrii (glicemie, pH, cetonemie) indică o ameliorare evidentă.

Tablou clinic. Este variabil de la caz la caz. Starea de conştienţă, care poate fi apreciată calculând scorul Glasgow (tabelul XXXIII), variază de la starea vigilă („comă metabolică"), în care pacientul se internează „pe picioare", până la coma profundă cu un scor Glasgow 3 *(„coma carus")*. Numai 10% din „comele" diabetice cetoacidozice evoluează cu alterarea stării de conştienţă. Prognosticul acestora este totdeauna mai sever, mortalitatea lor fiind net mai mare decât cea înregistrată la pacienţii internaţi în „comă vigilă".

Bolnavul prezintă semne de deshidratare (piele şi mucoasă uscate, limbă prăjită), iar în cazurile severe, hipotonia globilor oculari (semnul Krause), iar la copil, depresiunea fontanelelor. Datorită hiperosmolarităţii plasmatice, multă vreme tensiunea arterială este menţinută în limite acceptabile. O hipotensiune iniţială este întâlnită în aproximativ un sfert din cazuri şi este de prognostic grav.

Bolnavul este astenic (datorită hipopotasemiei i.c.), hipoton. Pe acest fond, contrastează respiraţia acidotică (respiratia Kussmaul), amplă şi cu frecvenţă, relativ, joasă (18–20/min); când coma este profundă, respiraţia se modifică, devenind stertoroasă, de tip Cheyne-Stockes sau superficială. Mirosul de acetonă al expirului este un semn diagnostic de foarte mare valoare.

TABELUL XXXIII

Calculul scorului Glasgow*

Funcţia explorată	*Scor*
Deschiderea ochilor	
– spontană	4
– la cerere	3
– la durere	2
– lipsa răspunsului	1
Răspunsul motor	
– răspuns la cerere	6
– după stimuli dureroşi localizabili	5
– retracţie în flexie, adaptată	4
– flexie rigidă (de decorticare)	3
– extensie rigidă (de decerebrare)	2
– lipsa răspunsului	1
Răspuns verbal	
– conversaţie, bine orientat	5
– conversaţie, dezorientat	4
– cuvinte nepotrivite	3
– sunete neinteligibile	2
– lipsa răspunsului	1

* Scala merge de la 15 (conştienţă completă) la scorul 3 *(„coma carus")*.

Semnele digestive (greţuri, vărsături şi dureri abdominale, care pot mima un abdomen acut) se întâlnesc în circa 20% din cazuri, în special la copii.

Chiar în prezenţa unei infecţii, în stadiul de comă diabetică, temperatura pacientului este normală sau scăzută. În acest caz, febra poate apărea după ce s-au corectat deja tulburările hidroelectrolitice majore. În absenţa unei infecţii, leucocitoza este, de regulă, crescută.

Întrucât factorul declanşant poate fi variabil, la acest tablou se mai adaugă semnele afecţiunii iniţiatoare: infarctul miocardic, pneumonia, accidentul vascular cerebral etc.

Diagnosticul cetoacidozei severe. Diagnosticul corect al acestei tulburări nu poate fi făcut decât pe baza tabloului biochimic. Obţinerea rezultatelor de la prima prelevare de sânge poate dura 30–60 min, uneori chiar mai mult. Pentru acest motiv, după recoltarea sângelui, se montează o perfuzie cu ser fiziologic şi, dacă diagnosticul este sigur (confirmat pe determinarea glicemiei pe testul de culoare) se administrează prima doză de insulină.

Dintre parametrii biochimici, de o importanţă vitală sunt: glicemia, pH-ul, K^+, Na^+ şi osmolaritatea plasmatică. Valoarea glicemiei va determina doza de insulină administrată iniţial; valoarea K^+ va determina introducerea de la început sau ulterior a clorurii de potasiu; valoarea Na^+ poate fi normală (137–147 mEq/l) sau mai ades (în circa 50% din cazuri), scăzută (< 137 mEq/l). Într-un număr mic de cazuri, în special la vârstnici, Na^+ poate fi crescut (>147 mEq/l). Valoarea sodiului plasmatic va determina alegerea *tonicităţii* soluţiilor de rehidratare. Împreună cu glucoza sanguină, Na^+ este principalul determinant al osmolarităţii: când aceasta este calculată, valoarea poate fi scăzută (situaţie rară), normală (de regulă, hiperglicemică şi hiponatremică) sau crescută (exclusiv hiperglicemică sau mixtă, hiperglicemică şi hipernatremică). Când Na^+ plasmatic este mic, trebuie ştiut că ceea ce induce hiperosmolaritatea plasmatică este *numai glucoza;* dacă glicemia este scăzută rapid (lucru realizabil prin administrarea unor doze mari de insulină), riscul *colapsului vascular* şi al *edemului cerebral,* sunt mari. Aceste complicaţii pot fi prevenite prin administrarea unor soluţii electrolitice *hipertone,* cu aport de sodiu crescut.

Cunoaşterea gradului acidozei metabolice este importantă atât pentru aprecierea cantităţilor de soluţii alcalinizante necesare, cât şi pentru interpretarea corectă a K^+ plasmatic. Un K^+ plasmatic normal, la un pacient cu acidoză, înseamnă un important deficit i.c. al acestui ion. Pentru acest motiv, corectarea acidozei trebuie făcută lent şi paralel cu administrarea clorurii de potasiu.

Ureea sanguină crescută indică catabolismul proteic excesiv şi un grad de insuficienţă renală funcţională, secundară deshidratării şi dezechilibrelor electrolitice din celulele tubilor renali.

Deficienţele hidroelectrolitice din cursul cetoacidozei redate în tabelul XXXII sunt mai mari în cetoacidoza inaugurală decât în cea survenită la diabeticii deja cunoscuţi.

Investigaţii suplimentare pot fi necesare: traseul ECG, Rx toracic, hemoleucograma, hemocultura, urocultura.

Modificările ECG din *hiperpotasemii* includ: creşterea amplitudinii undei T („T ascuţit"), dispariţia undei T, lărgirea QRS, traseu bifazic QRS-T; tulburări de ritm: bradicardie sinusală, oprire sinusală, bloc atrioventricular de gradul I, ritm nodal sau idioventricular, fibrilaţie ventriculară şi oprire cardiacă.

Modificările ECG din *hipopotasemii* includ: scăderea amplitudinii undei T, denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT, mascat de regulă de apariția undei U (undă comună TU).

Tratamentul cetoacidozei severe. Tratamentul are următoarele obiective:

– Combaterea tulburărilor *metabolice,* în speță a hiperglicemiei, pentru care se utilizează insulina cu acțiune rapidă (cristalină), singura care poate fi folosită atât i.v, cât și i.m. sau s.c.

– Combaterea tulburărilor *hidroelectrolitice* folosind una din soluțiile a căror compoziție este redată în tabelul XXXIV.

– Combaterea tulburărilor *acidobazice,* precum și acoperirea *necesarului energetic,* folosind o asociere potrivită între soluțiile alcaline, insulină și soluțiile glucozate.

– Combaterea tulburărilor *hemodinamice,* folosind rehidratarea cu soluții cu osmolaritate adaptată situației, hemisuccinat de hidrocortizon, iar în cazuri de excepție, soluțiile macromoleculare sau plasmă.

– Combaterea *factorului infecțios,* atât a celui evident, cât și a celui „ascuns" sau a celui „potențial", folosind un tratament antibiotic cu spectru larg. Absența febrei poate fi înșelătoare, iar capacitatea de apărare a pacientului, diminuată.

TABELUL XXXIV

Soluțiile folosite în tratamentul urgențelor metabolice*

Soluția folosită și compoziția	*Conținutul în*					
	Na^+ (mEq/l)	Cl^- (mEq/l)	CO_3^- (mEq/l)	K^+ (mEq/l)	*Glucoză* (g)	mOsm
Serul fiziologic (NaCl, 9g/l)	154	154	–	–	–	309
Soluții alcaline						
– hipertonă (NaCl 10g + $CO_3Na_2 \cdot 10H_2O$ 5g/l)	206	171	17	–	–	395
– izotonă (NaCl 7,5g + idem)	163	128	17	–	–	308
– hipotonă (NaCl 5g + idem)	119	85	17	–	–	222
Clorură de potasiu (200 g/l): 1g/5ml	–	13,5/g	–	13,5/g	–	27/g
Glucoză 20% (200 g/l)	–	–	–	–	200	1100
Glucoză 10% (100 g/l)	–	–	–	–	100	550
Glucoză 5% (50 g/l)	–	–	–	–	50	275
Bicarbonat de sodiu (14 g/l)	166,6	–	166,6	–	–	333

* Soluția THAM conține Tris-hidroxi-metil-amino-metan 36g + NaCl 1,72g/l

În momentul sosirii pacientului, se va face rapid examenul clinic (inspecția tegumentelor, determinarea gradului de deshidratare, tensiunea arterială și ritmul cardiac, examenul abdominal și examenul neurologic cu determinarea profunzimii comei), paralel cu recoltarea urinei și sângelui pentru determinările biochimice, după care se montează o perfuzie cu ser fiziologic. Scoaterea unei eventuale proteze dentare, golirea gastrică cu ajutorul sondei (la pacienții prezentând pareză gastrică) sau introducerea unei sonde urinare, pot fi necesare, dar nu obligatorii. Se determină glicemia pe test și se efectuează ECG. Când abordul venos este dificil la un pacient aflat în „comă clinică", precum și la

bolnavii agitați, devine imperioasă efectuarea unei denudări pentru a introduce un cateter venos.

Dacă glicemia determinată pe test depășește 500 mg/dl, doza inițială de insulină va fi de 20 U i.v. și 20 U s.c. În cazul în care cetoacidoza este inaugurală sau atunci când semnele ECG indică hipopotasemia, KCl va fi introdusă de la început, 1 g (13,5 mEq K) în 250 ml ser fiziologic. Primele 30 minute, până la obținerea valorilor biochimice inițiale (glicemie, pH, Na, K și Cl), se va continua administrarea serului fiziologic. Soluția alcalinizantă va fi aleasă în funcție de valoarea Na plasmatic: Na < 137 mEq/l = soluție hipertonă; Na între 137–147 mEq/l = soluție izotonă; Na > 147 mEq/l = soluție hipotonă.

În primele 2–4 ore de tratament, atâta timp cât glicemia rămâne peste 400 mg/dl, rehidratarea se va face prin alternarea serului fiziologic, în care se va administra și KCl, cu soluțiile electrolitice alcaline, în raport de 3/1 la 2/1. Ritmul inițial va fi de 1–1,5 l/h, care va fi scăzut ulterior la 0,5–1 l/h, în funcție de gradul de deshidratare și de semnele de corectare a acestuia.

La 2 ore de la începerea tratamentului se vor repeta parametrii biochimici, iar tratamentul va fi reconsiderat astfel: dacă glicemia a scăzut la un ritm convenabil (75–100 mg/l) se va efectua o a doua administrare i.v. de insulină, folosind aceeași doză (20 U); dacă scăderea glicemică a fost mai mică, doza poate fi dublată sau triplată (în special când glicemia este mai mare de 700 mg/dl); dimpotrivă, dacă scăderea a fost mai mare, doza administrată va fi de 16 sau chiar 10 U i.v.

Când scăderea glicemică a fost mare, iar valorile tind să scadă sub 400 mg/dl, se pot introduce soluțiile glucozate 20% sau 10%, corectate cu insulină (1 U la 2 g de glucoză în soluție). Acest lucru se întâmplă, de regulă, după 4–5 ore de tratament. Ocazional, însă, ea poate fi necesară după numai 2 ore de tratament. Dimpotrivă, când glicemia rămâne crescută (peste 500 mg/dl) în ciuda dozelor mari de insulină (300–500 U i.v.), rehidratarea va continua a se face numai cu ser fiziologic și soluții alcalinizante.

Evaluările făcute din 2 în 2 ore în prima parte a tratamentului, apoi la 3–6 ore interval (când evoluția este cea predictibilă), vor stabili conduita terapeutică prin care se urmăresc următoarele obiective: menținerea unei tensiuni arteriale acceptabile; scăderea lentă a glicemiei, cu circa 75–100 mg/l/h; corectarea acidemiei, cu 0,1 U de pH/h; corectarea hipernatremiei sau a hiponatremiei (și în consecință, a tulburărilor de osmolaritate plasmatică). Hiponatremia este mai periculoasă, în special la pacienții la care glicemia scade rapid; este obligatorie menținerea valorilor K^+ plasmatic peste 3,5 mEq/l.

Cantitatea de lichide administrată în primele 24 h, într-o comă diabetică obișnuită este de circa 8 l. Dintre aceștia, circa 4 l vor fi reprezentați de serul fiziologic; 2 500 ml de soluții alcalinizante și 2 500 ml de soluții glucozate. Ritmul administrării lichidelor va fi inițial mai rapid, urmând apoi să fie scăzut în raport cu evoluția parametrilor hemodinamici și cu diureza bolnavului. În cazurile grave, administrarea soluțiilor va fi făcută numai i.v. Calea orală poate fi folosită cu prudență la pacienții conștienți și cu toleranță digestivă bună. Apariția vărsăturilor poate exprima o dilatație gastrică acută asociată unei gastrite erozive.

Când patul venos al pacientului este precar, poate fi utilizată, numai în cazurile de severitate moderată, calea de administrare s.c.

Rolul soluțiilor glucozate este multiplu: asigură un aport energetic necesar; blochează cetogeneza și, în consecință, are o acțiune antiacidozică; permite administrarea de „apă neelectrolitică" necesară la pacienții cu tendință la hipernatremie; evită scăderea prea rapidă a glicemiei (prevenind edemul cerebral) și, ulterior, apariția hipoglicemiilor tardive.

Necesarul insulinic este în jur de 250 U în primele 24 h, uneori mai mic (în special în comele inaugurale), alteori mai mare (în special la pacienții cu infecții severe sau aflați în colaps vascular prelungit). Cea mai mare cantitate (circa 150 U, reprezentând aproximativ 2/3 din doza totală) vor fi administrate i.v., iar restul s.c., la interval de 6 ore. Insulina cristalină poate fi administrată și i.m. sau în perfuzie i.v. continuă în ser fiziologic, la un ritm de circa 6 U/h. Datorită particularităților individuale de răspuns, precum și faptului că sensibilitatea la insulină se poate modifica de la o oră la alta, o condiție esențială a conducerii insulinoterapiei este adaptarea continuă a dozelor la răspunsul apreciat prin determinarea repetată a glicemiilor.

Tratamentul cu heparină (5 000 U la 8 ore, i.v. sau s.c.) este indicat la vârstnici, obezi, la care a fost exclusă existența hemoragiei cerebrale.

Alte câteva reguli de care trebuie să ținem seama:

– Urmărirea stării de conștientă, ca și monitorizarea presiunii arteriale, a ECG și a diurezei, trebuie făcută la intervale scurte. Ritmul perfuziilor trebuie scăzut dacă diureza are tendință de creștere. O diureză abundentă antrenează pierderi electrolitice și de baze tampon.

– Instalarea *edemului cerebral,* care face parte din complicațiile „tratamentului inadecvat" al comei diabetice, poate surveni după o perioadă de ameliorare clinică și de corectare (aparent favorabilă) a unor tulburări, precum gradul acidemiei sau hiperglicemia. Chiar când acești parametrii evoluează în sensul dorit, o viteză prea mare de corectare a lor poate fi fatală.

– Dacă decompensarea este întreținută de o cauză abordabilă (un flegmon, de exemplu), această cauză trebuie înlăturată cât mai curând posibil.

– La pacienții vârstnici, ritmul administrării lichidelor va fi dictat de funcția cardiacă, luând în considerare pericolul supraîncărcării patului vascular și a edemului pulmonar acut. Când există semne de insuficiență cardiacă, tratamentul tonicardiac va fi introdus de la început.

– În cazul scăderii periculoase a tensiunii arteriale, susținerea acesteia trebuie să primeze față de alte tulburări, recurgând la doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (100–200 mg în 4–6 ore de perfuzie) sau la soluții macromoleculare (Dextran) ori de plasmă.

– Lipsa reluării diurezei este de prost augur, indicând condiții hemodinamice precare și o perfuzie renală scăzută.

Mortalitate. Procentul mortalității prin comă diabetică depinde de modul de raportare a acesteia. În coma diabetică „simplă" survenită la persoane tinere, fără complicații cronice majore, ea poate fi totdeauna evitată. Dimpotrivă, la vârstnici, la care există un factor declanșant sever (ex. infarct miocardic, accident vascular cerebral, infecții severe etc.) moartea poate surveni în momentul în care tulburările specifice cetoacidozei au fost total sau parțial corectate. Moartea se datorește, în acest caz, nu comei diabetice, ci factorului declanșant care nu a putut fi stăpânit terapeutic.

Există o mare diferență de mortalitate care survine în centrele specializate (sub 0,5% în comele „simple" și între 5–15% în comele „complicate") și cea

care survine în serviciile medicale nespecializate (5–10% în comele „simple", 20–50% în cele „complicate").

Când moartea survine în comele inaugurale sau în cele „necomplicate", ea se datorește totdeauna unei cauze *evitabile*. Analizând cu atenție asemenea situații, acestea sunt:

– moartea în *hipopotasemie*, datorită aportului insuficient de K^+, motivat de o valoare a K^+ inițial normală sau crescută, și neglijată ulterior. În special, în comele inaugurale, corectarea acidozei, administrarea insulinei și a glucozei induce o fugă brutală a K e.c. către celulă, cu riscul aritmiilor și, în final, a fibrilației ventriculare. Această elementară greșeală face numărul cel mai mare de victime. Moartea prin *hiperpotasemie*, este și ea posibilă, dar numai în condiții accidentale. Dimpotrivă, hipopotasemia este aproape invariabil întâlnită după primele 24 h de tratament, în comele diabetice inaugurale;

– moartea prin *edem cerebral* sau prin *colaps vascular* poate surveni ca urmare a scăderii prea rapide a *osmolarității plasmatice eficiente*. Acest lucru se înregistrează, de regulă, la pacienții cu hiperosmolaritate hiponatremică (Na^+ inițial mic) la care scăderea rapidă a glicemiei va înlătura suportul osmotic e.c., cu cele două consecințe menționate. Prevenirea acestei complicații se face prin utilizarea soluțiilor electrolitice de tonicitate adaptată cazului, precum și prin utilizarea la timp a soluțiilor glucozate.

O greșeală elementară derivă din tendința corectării cât mai grabnice a hiperglicemiei și mai ales, a acidozei. Alcalinizarea prea rapidă (folosirea bicarbonatului de sodiu, a soluției THAM și chiar a soluțiilor alcalinizante, menționate în tabelul XXXIV, în cantități prea mari) implică patru pericole:

(1) produce o *migrare rapidă a* K^+ din spațiul e.c. către celulă (cu pericolul hipopotasemiei);

(2) *crește fluxul sanguin cerebral*, ca urmare a „acidozei paradoxale" din lichidul cefalo-rahidian fiind unul din factorii de inducere a edemului cerebral;

(3) *scade oxigenarea tisulară* prin devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, ca urmare a suprimării acidozei;

(4) instalarea *alcalozei* postterapeutice, precum și creșterea producției de CO_2 și supraîncărcarea patului vascular.

Particularitățile cetoacidozei inaugurale. Cetoacidoza inaugurală merită o atenție deosebită datorită particularităților sale diagnostice, biochimice și terapeutice. *Diagnosticul cetoacidozei* survenite la un pacient necunoscut ca diabetic este, de regulă, întârziat datorită nerecunoașterii ei la vreme. Un diabetic internat în comă inaugurală este văzut în medie de 2–3 medici, înaintea instalării comei și a precizării diagnosticului. *Biochimic*, cetoacidoza inaugurală se caracterizează printr-o masivă depleție i.c. de potasiu, printr-o acidoză mai profundă (epuizarea bazelor tampon ale organismului), în timp ce glicemia este uneori mai mică (sub 500 mg) decât ne-am aștepta, ținând seama de gravitatea comei. Aceste caracteristici decurg din evoluția prelungită a dezechilibrului metabolic, care nediagnosticat la vreme, duce la epuizarea rezervelor hidroelectrolitice, de baze tampon și de glicogen hepatic.

Terapeutic, sensibilitatea la insulină este bună, iar complicațiile terapeutice reprezentate de *hipopotasemie* și *edem cerebral* se întâlnesc mult mai frecvent. Pentru acest motiv, urmărirea evoluției unei cetoacidoze inaugurale trebuie să fie foarte atentă, iar parametrii biochimici repetați la intervale mai scurte de timp (la fiecare 1–2 ore).

Particularitățile cetoacidozei severe a copilului. Cele mai frecvente și mai severe cetoacidoze survenite la copilul mic (sugari și preșcolari) sunt cetoacidozele *inaugurale*. Ele comportă excesul de gravitate determinat de acumularea în timp (2–3 săptămâni) a unor dezechilibre metabolice înlănțuite, antrenând toate sectoarele hidroosmolare ale organismului.

Tratamentul cetoacidozei la copil trebuie să țină seama de volumul biologic al acestuia, care variază între 6 l la un copil de 8 luni cântărind 9 kg, 12 l la un copil de 3 ani cântărind 18 kg și 20 l la un copil de 6 ani cântărind 28 kg. Aceste cifre sunt numai aproximative, întrucât variabilitatea interindividuală este mare.

Cantitățile de insulină și de lichide administrate trebuie să fie calculate în funcție de greutatea corporală. În tabelul XXXV redăm un îndreptar privind tratamentul cetoacidozei copilului.

TABELUL XXXV

Tratamentul cetoacidozei copilului

	Timp (24 h)		
	Primele 4 ore	*Următoarele 10 ore*	*Celelalte 10 ore*
Ser fiziologic (0,9 %; 309 mEq/l):	20 ml/kg	10 ml/kg	5 ml/kg
KCl (1 g = 13,5 mEq K și 13,5 mEq Cl):	40 mEq/l (circa 1 g KCl la 250 ml ser fiziologic sau glucoză 5%)		
Insulina Actrapid:	0,1 U/kg/h* ——————>2,4 U/kg/24h		
Soluție alcalină izotonă (309 mOsm/l), la pH < 7,20:	10ml/kg corp/primele 6 h		
Cantitatea maximă de lichide:	4 l/m²/24 h		

* Pentru un copil de 30 kg, în 24 h = 72 U. Doza poate fi, însă, mai mare sau mai mică în funcție de răspuns.

COMA HIPEROSMOLARĂ FĂRĂ CETOACIDOZĂ

Definiție, frecvență. Coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză este definită prin absența cetoacidozei la un pacient având o osmolaritate plasmatică hiperglicemică sau mixtă (hiperglicemică și hipernatremică), depășind 350 mOsm/l.

Aproximativ 12% din comele diabetice internate într-un serviciu specializat în urgențe metabolice sunt come hiperosmolare fără cetoacidoză. În afara acestora, trebuie știut că peste 60% din cetoacidozele diabetice severe evoluează cu o osmolaritate plasmatică > de 330 mOsm/l, uneori depășind 375 mOsm/l.

Criteriile de diagnostic: osmolaritate plasmatică > 350 mOsm/l; glicemie > 600 mg/dl; pH > 7,25; HCO_3^- > 15 mEq/1; absența cetozei importante; semne de deshidratare masivă.

Fiziopatologie. Coma hiperosmolară tipică fără cetoacidoză, caracterizează un pacient cu DZ de tip 2, aflat pe medicație orală sau numai pe dietă, cu diabetul neglijat și prezentând un proces evident de ateroscleroză sistemică.

Factorul *predispozant* este reprezentat de tulburările secundare aterosclerozei cerebrale, care produce o alterare a sistemului de osmoreglare, în sensul toleranței crescute pentru valori mai mari ale osmolarității plasmatice, situate de regulă în jurul valorii 220–230 mOsm/l. Absența senzației de sete, care menține în mod obișnuit un echilibru hidro-osmolar normal, explică tendința netă către valori crescute ale osmolarității plasmatice.

Pe acest fond, un *factor declanșant* (tabelul XXXVI) capabil să accentueze deshidratarea hipertonă (pierdere de apă fără electroliți sau pierdere de lichide hipotone), va crește brusc gradul de deshidratare, realizând o osmolaritate plasmatică hiperglicemică și hipernatremică, a cărei valoare se apropie de 400 mOsm/l.

TABELUL XXXVI

Clasificarea deshidratărilor hipertone

1. **Hipernatremii prin scăderea aportului de apă**
   - Alterarea mecanismului setei
   - Deprivarea de apă
2. **Hipernatremii prin creșterea eliminărilor de apă**
   (a) *Pierderi cutanate și pulmonare*
   - Șocul caloric
   - Transpirații excesive
   - Arsuri
   - Polipnee

   (b) *Pierderi digestive*
   - Diaree
   - Vărsături
   - Aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive

   (c) *Pierderi renale*
   - Diabet insipid
   - Diabet insipid nefrogenic
   - Insuficiență renală
   - Rinichi hipopotasemic, hipocloremic
   - Rinichi hipercalcemic
   - „Nefrită cu pierdere de sare"
   - Diureză osmotică indusă (manitol, uree, glucoză)
   - Diureză osmotică din DZ

Fiziopatologic, coma hiperosmolară este dominată de *absența cetoacidozei.* Explicația cea mai simplă este următoarea: insulinemia plasmatică, prezentă în această formă de diabet, este suficientă pentru a inhiba cetogeneza, dar prea mică pentru a preveni hiperglicemia. Aceasta din urmă s-ar datora, în primul rând, inhibiției utilizării periferice a glucozei, datorită precarității hemodinamicii periferice, secundare hiperosmolarității și deshidratării.

Menționăm că în comele hiperosmolare, acizii grași liberi sunt crescuți, iar un grad de cetoacidoză se înregistrează în multe din comele hiperosmolare care survin la vârstnici. Valorile acidului ß-hidroxibutiric însă, nu depășesc 3–5 mEq/l, motiv pentru care acidoza lipsește sau este numai moderată.

Tablou clinic. În *etapa premonitorie,* care poate dura zile sau săptămâni, pacientul prezintă o astenie progresivă, scăderea apetitului și a aportului hidric și, în consecință, scădere în greutate asociată cu un anumit grad de deshidratare.

Etapa de comă hiperosmolară manifestă este marcată de intervenția unor factori care induc inițial, fie *hiperglicemie marcată* (infecții acute, pancreatite acute, accident vascular cerebral etc.), fie o *deshidratare hipertonă* importantă (tratament diuretic, enterocolite acute, vărsături etc.). Prezența hiperglicemiei, prin diureza osmotică indusă de glicozurie, reprezintă un factor suplimentar de deshidratare.

Intervenția acestor factori, pe terenul deja predispus la hiperosmolaritate, induce rapid tabloul clasic al comei hiperosmolare: alterarea stării de conștiență (coma merge de la obnubilare până la coma profundă, și corelează cu gradul de hiperosmolaritate plasmatică); tulburări neurologice polimorfe (mioclonii, contracturi, agitație, tremurături ale extremităților) care exprimă suferința cerebrală consecutivă hiperosmolarității; semne clinice de deshidratare masivă (piele uscată, limbă prăjită, hipotonia globilor oculari, hipotensiune). În această etapă, poliuria este înlocuită cu oligurie și în cazurile extrem de grave, cu anurie.

Pe parcurs, datorită hiperosmolarității, creşterii vâscozității sanguine şi a hipercoagulabilității, tabloul clinic se poate complica cu semne de tromboză intravasculară în diferite sectoare, atât periferice (ischemia acută a unui membru inferior), cât și, mai ales, în sectorul vaselor cerebrale, cu cortegiul semnelor specifice accidentului vascular instalat progresiv.

Tablou biochimic. Tulburările biochimice din coma hiperosmolară sunt complexe: *hiperglicemia* este prezentă totdeauna (valori variind între 600 și 1 200 mg/dl, ocazional chiar mai mari); *sodiul plasmatic* este crescut sau normal; *osmolaritatea calculată* depăşeşte 350 mOsm/l; *ureea* este crescută în *aproape toate cazurile, nu atât prin catabolismul proteic* crescut, cât mai ales prin insuficiență renală funcțională; un anumit grad de *acidoză* (pH > 7,25 și HCO_3^- > 15 mEq/l) poate exista, datorită insuficienței renale, lactatului plasmatic crescut datorită hipoxiei tisulare, precum și unui grad de cetoză. Când acidoza este mai mare, în absența cetozei, acidoza lactică este foarte probabilă. Dealtfel, aceasta se asociază frecvent comei hiperosmolare, pe care o poate complica.

Tratamentul comei hiperosmolare. Cantitățile de lichid necesare în 24 de ore pot depăși 8–10 litri. Viteza inițială de administrare a lichidelor alese va fi mai mare (1,5 l/h în primele 2 ore, apoi între 1–0,5 l/h până la acoperirea deficitului hidric calculat și a pierderilor care survin suplimentar în timpul tratamentului). Soluțiile utilizate vor fi cele saline hipotone (ser fiziologic îndoit cu apă distilată), în special la pacienții prezentând hipernatremie importantă. În cazurile în care răspunsul la tratamentul insulinic este bun, o metodă bună de diluare a sodiului plasmatic este administrarea de glucoză 5%, corectată cu insulină, care aduce aport de apă fără electroliți.

Monitorizarea debitului urinar este importantă pentru precizarea momentului în care deficitul hidric este acoperit (marcat prin reluarea diurezei), moment în care ritmul perfuziilor trebuie încetinit în vederea prevenirii suprasolicitării cordului. Susținerea funcției acestuia poate necesita tratament tonicardiac.

Insulinoterapia este esențială. Dozele necesare, însă, variază foarte mult. Cel mai adesea, datorită asocierii factorului infecțios și a hipotensiunii, necesarul insulinic este mare (câteva sute de unități) sau foarte mare (depăşind 1 000 U/24 h). În aceste cazuri, mai importantă decât doza de insulină este

corectarea parametrilor hemodinamici, care coincide cu restabilirea sensibilității la insulină. Există cazuri mai rare în care sensibilitatea la insulină este bună de la început, astfel încât necesarul nu depășește 100 U/24 h. Este important ca scăderea glicemică să nu se facă cu o viteză mai mare de 1 g/h, datorită pericolului instalării hipotensiunii sau a edemului cerebral (mai ales când Na^+ inițial este scăzut).

În cazurile în care există un grad de acidoză care nu se corectează prin rehidratare cu ser fiziologic, pot fi folosite cantități mici de soluții alcaline hipotone (222 mOsm/l), câte 50 ml la 2 ore, până la normalizarea pH-ului sanguin.

Administrarea de potasiu este necesară când valoarea plasmatică a acestuia scade sub 4 mEq/l. Această administrare se va face sub monitorizare ECG și controlul repetat al K^+ plasmatic.

Heparina (5 000 U i.v. sau s.c. la 6 ore) este indicată la pacienții vârstnici, cu ateroscleroză cerebrală, la care apariția trombozelor venoase este iminentă.

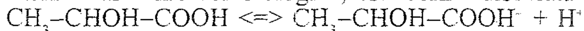
În condiții de hipotensiune (mai ales la pacienții oligurici), rehidratarea va fi însoțită de administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon, câte 25–50 mg în 500 ml de soluție perfuzabilă.

Antibioterapia cu spectrul larg trebuie introdusă în toate cazurile, întrucât jumătate din comele hiperosmolare sunt induse de un factor precipitant infecțios, iar la cei la care acesta nu există la început, poate surveni pe terenul biologic precar realizat de dezechilibrele biochimice multiple.

Prognostic, mortalitate. Dacă vârsta pacientului este sub 60 de ani, iar factorul declanșant poate fi combătut în mod eficient, tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică și osmolară este urmat de o recuperare lentă, dar progresivă. Întrucât însă, în majoritatea cazurilor, pacienții sunt vârstnici și tarați, mortalitatea înregistrată în aceste cazuri depășește 50%. În multe din acestea, moartea poate surveni în ciuda reechilibrării hidroelectrolitice corespunzătoare, datorită factorului declanșant necontrolabil (accident vascular acut, infarct miocardic sau infecție severă).

ACIDOZA LACTICĂ

Semnificația biochimică a acidului lactic. Lactatul plasmatic, un component normal al lichidelor biologice, este forma disociată a acidului lactic:



$$CH_3{-}CHOH{-}COOH \iff CH_3{-}CHOH{-}COOH^- + H^+$$

Acidul lactic ia naștere prin reducerea acidului piruvic (fig. 37) în prezența enzimei lactic-dehidrogenaza și având ca donator de H^+, NADH, care se transformă în NAD. În condiții normale, de *aerobioză,* acceptorul de H^+, necesar intrării acidului piruvic în ciclul arderilor oxidative (Krebs), este reprezentat de citocromi, ducând la formare de apă (fig. 38). Dimpotrivă, în *anaerobioză* (inclusiv în anaerobioza „fiziologică" și tranzitorie din efortul fizic), acceptorul de hidrogen este reprezentat de NAD, ce se transformă în $NADH_2$, cu prețul transformării acidului piruvic în acid lactic. Din fig. 37 rezultă că acesta din urma se află într-un „fund de sac metabolic". Utilizarea lui se face numai în condiții de *aerobioză* și prin retransformarea în acid piruvic ce va lua apoi calea oxidării în ciclul Krebs. Funcționarea normală a acestui „sistem tampon metabolic pentru ionii de hidrogen" este importantă, întrucât zilnic o persoană

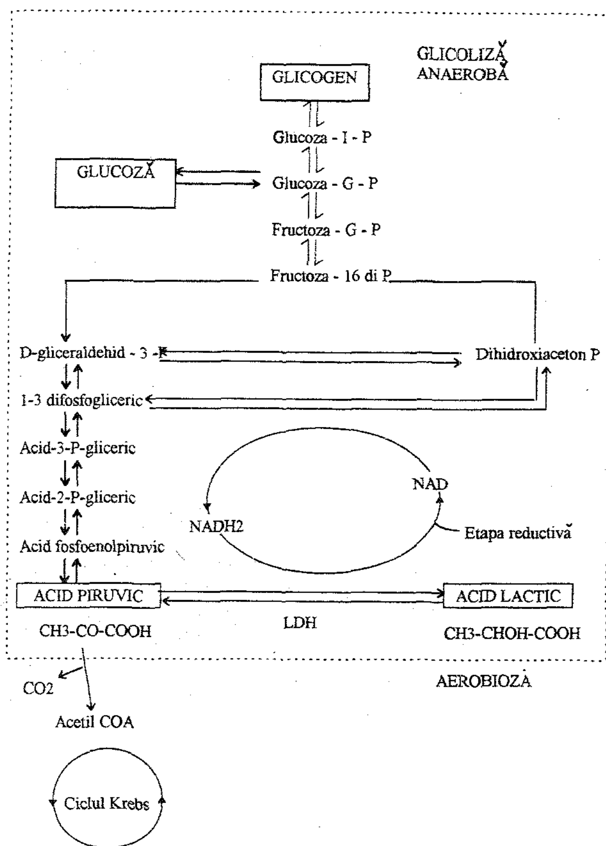


Fig. 37. – Calea glicolitică și formarea acidului lactic

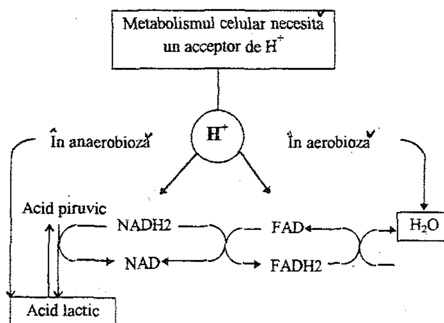


Fig. 38. – Acceptorii de hidrogen: în aerobioză este lanțul oxido-reductor, iar în anaerobioză este acidul piruvic, transformat în acid lactic.

adultă cântărind 70 kg produce circa 150 g acid lactic. Această mare cantitate de acid lactic este retransformată în glucoză la nivelul ficatului și depus, sub formă de glicogen, prin ciclul Cori (fig. 39) sau este utilizat în țesuturile periferice după prealabila retransformare în acid piruvic. *Mușchiul cardiac, mușchii scheletici* și rinichiul sunt principalii utilizatori de acid lactic.

Definirea acidozei lactice. Acidul lactic are un pH de 3,8, astfel încât, la pH-ul normal al lichidelor

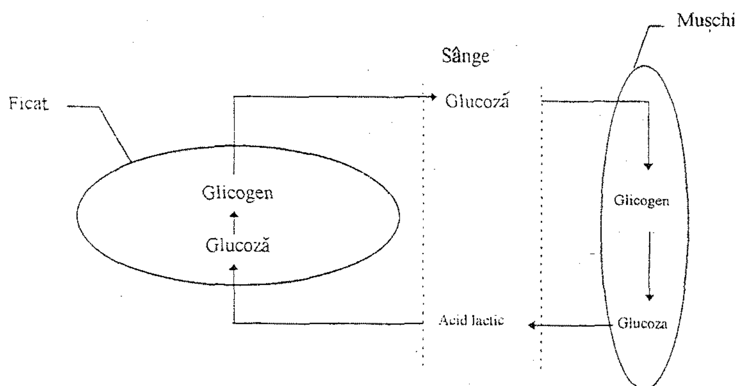


Fig. 39. – Ciclul Cori de resinteză a glicogenului din acid lactic.

biologice, el se află complet disociat în ionul lactat și protonul H^+, ambii având o mare difuzibilitate prin membranele biologice, fiind distribuit în mod egal i.c. și e.c. Lactatul este un acid puternic, capabil să influențeze profund echilibrul acido-bazic al organismului.

În mod normal și în condiții de repaus *lactatul plasmatic* arterial variază între 0,75 și 1,75 mEq/l, în timp ce *piruvatul plasmatic* este de circa 10 ori mai mic, între 0,05 și 0,07 mEq/l. Raportul lactat/piruvat, deci, este în mod normal de 10:1.

Hiperlactatemia este definită printr-o valoare crescută a acidului lactic, cu menținerea normală a raportului lactat/piruvat (10:1) și fără scăderea pH-ului sanguin.

Acidoza lactică se definește prin creșterea lactatului plasmatic > 5 mEq/l, asociată cu o scădere a pH-ului sub 7,25. Sunt unii autori care definesc acidoza lactică prin valori ale lactatului plasmatic > 7 sau 10 mEq/l și scăderi ale pH-ului < 7,20. Raportul lactat/piruvat crește mult (20:1, 30:1).

O creștere a lactatului plasmatic > 10 mEq/l, asociată cu o scădere a pH-ului sub 7,25 poate fi întâlnită în mod fiziologic în cursul efortului fizic. Creșterea este însă tranzitorie (dispare în 15–30 minute de la terminarea efortului), iar raportul lactat/piruvat se menține apropiat de normal (10:1).

Clasificarea acidozelor lactice. În *tipul A* de acidoză lactică, tulburarea face parte dintr-o dereglare metabolică severă întâlnită în numeroase situații critice, afectând circulația sistemică și oxigenarea țesuturilor.

În *tipul B* de acidoză lactică, mecanismele sunt multiple și cu semnificație diferită. Aici sunt incluse acidozele lactice întâlnite la diabetici și atribuite tratamentului biguanidic.

În cazurile de acidoză lactică din tipul A, concentrația plasmatică a lactatului se corelează bine cu prognosticul tulburărilor hemodinamice, indiferent de originea lor: la o valoare a lactatului < 4 mEq/l, supraviețuirea este > 90%; la o valoare între 4 și 8 mEq/l supraviețuirea este de circa 30%, iar peste 10 mEq/l, de numai 15%.

O creştere patologică a acidului lactic poate fi întâlnită în numeroase circumstanţe, care sunt înscrise în tabelul XXXVII.

TABELUL XXXVII

Clasificarea acidozelor lactice*

Tipul A: prin hiperproducţie de lactat, însoţit de hipoxie tisulară	*Tipul B: prin deficit de utilizare*
• şoc hipovolemic, septic, endotoxemic • şoc tratat cu catecolamine şi corticoizi • dezhidratare acută cu hipovolemie • şoc cardiogen, oprire cardiacă • insuficienţă renală acută • intoxicaţie cu oxid de carbon • anemie severă • ischemie regională severă • insuficienă ventriculară stângă • hipotermie, circulaţie extracorporală • leucoze, reticuloze maligne	• Tip B1: – diabet zaharat – insuficienţă hepatică severă – insuficienţă renală severă – avitaminoză B_1, B_{12} – post prelungit – alcaloză respiratorie • Tip B2: – tratament biguanidic – etanol, metanol – fructoză, sorbitol, xilitol – salicilaţi, halotan, dietileter – streptozotocin, pentamidină – consum masiv de lapte, acidifiat cu acid lactic • Tip B3: – deficite enzimatice ereditare G-6-fosfatază F-1,6- difosfatază acidemie metilmalonică sindrom Leigh (acidoza lactică recurentă a adultului)

* Modificat după Cohen şi Woods (1967).

Acidoza lactică la diabetici. (a) Acidoza lactică se întâlneşte mai frecvent la pacienţii diabetici datorită unui presupus deficit relativ de *lacticdehidrogenază (LDH),* unei oxigenări tisulare defectuoase (datorită glicozilării excesive a hemoglobinei, precum şi a leziunilor de macro- şi microangiopatie). Pe acest fond, o decompensare diabetică indusă de o infecţie severă, un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau în alte condiţii patologice, poate uşor duce la o *comă diabetică hiperglicemică însoţită de acidoză lactică,* cu sau fără *hiperosmolaritate,* cu sau fără *hipercetonemie.*

În fapt, *asocierea cetozei, hiperosmolarităţii şi hiperlactatemiei* este frecvent întâlnită la diabeticii vârstnici, includerea cazului într-o categorie sau alta depinzând de predominenţa uneia sau alteia dintre cele trei tulburări majore. Se apreciază că acidoza lactică (definită printr-un acid lactic > 5 mEq/l) se întâlneşte în 10–15% din pacienţii cu cetoacidoză diabetică. În majoritatea acestor cazuri, creşterea lactatului este atribuită hipotensiunii şi, în consecinţă, hipoxiei tisulare.

(b) Aparitia unei *acidoze lactice* severe la diabetici a fost pusă uneori pe seama tratamentului biguanidic. Cel mai incriminat a fost preparatul Fenformin (fenetil-biguanidă) care a fost scos din uz. Mai rar au fost incriminate

Metforminul sau Meguanul (dimetil-biguanida) sau Buforninul (butil-biguanida). Ultimele două preparate se elimină aproape exclusiv prin urină, astfel încât acumularea lor în sânge se poate înregistra la pacienții cu un grad de insuficiență renală cronică, care poate favoriza apariția acidozei lactice. Un alt factor favorizant pentru acidoza lactică este afectarea funcției hepatice, motiv pentru care tratamentul biguanidic este contraindicat în această situație.

(c) *Acidoza lactică „esențială"* este o entitate rar întâlnită, în care nu se regăsesc cauzele înscrise la punctele (a) și (b).

Tabloul clinic și biologic. *Semnele premonitorii* ale unei acidoze lactice includ manifestări nespecifice: astenie marcantă, crampe musculare, dureri difuze. Dacă tulburările apar la un pacient aflat pe tratament biguanidic, acesta trebuie întrerupt.

În stadiul de *acidoză lactică confirmată,* semnele clinice includ: alterarea stării de conștiență (inițial obnubilare, ulterior comă profundă), agitație, polipnee, hipotensiune. Semnele de deshidratare lipsesc sau sunt minore. Chiar când respirația este de tip acidotic (mimând respirația Kussmaul), mirosul de acetonă al expirului lipsește.

Tabloul biochimic cuprinde: pH $< 7,25$; deficit anionic > 15 mEq/l; acid lactic $> 7–10$ mEq/l, cu acid piruvic $< 0,5$ mEq/l; K^+ și Na^+ plasmatice pot fi normale sau crescute. Glicemia poate fi crescută, dar de multe ori numai la valori moderate (sub 400 mg/dl).

Acidoza lactică trebuie suspectată totdeauna când, în prezența unei *acidoze metabolice marcate* (cu deficit anionic > 15 mEq/l), aceasta nu poate fi explicată prin prezența acizilor cetonici sau a insuficienței renale cronice. În ultima situație, acidoza este datorată retenției de sulfați și fosfați, care sunt anioni acizi.

Formele asociate cu *cetoacidoză* sau *hipersomolaritate* sunt frecvente la pacienții diabetici.

Tratamentul acidozei lactice. Când etiologia este evidentă, tratamentul cauzal trebuie instituit de urgență. Când cauza nu este cunoscută, tratamentul vizează corectarea *acidozei* și a tulburărilor *metabolice* și *hidroelectrolitice,* după modelul redat în detaliu la tratamentul cetoacidozelor diabetice. În acest sens, pot fi utilizate soluții alcaline izotone (222 mOsm/l), dar și bicarbonat de Na (până la 1000 ml/zi din soluția izotonă) sau THAM (500 ml în 4 ore).

Oxigenoterapia se impune când pO_2 scade sub 50 mmHg.

Combaterea colapsului necesită soluții macromoleculare, precum și hemisuccinat de hidrocortizon.

Dializa peritoneală (cu un *clearance* pentru lactat de 10–75 ml/min) sau hemodializa (*clearance* a lactatului de 15 ml/min) sunt soluții alternative operante numai în serviciile cu unități de nefrologie.

Prognostic, mortalitate. Mortalitatea în acidoza lactică depășește 50% din cazuri, fiind cu atât mai mare cu cât factorul declanșator este mai sever și mai dificil de controlat. Concentrația lactatului plasmatic este un bun indicator al severității tulburărilor hemodinamice severe, corelând pozitiv cu mortalitatea înregistrată în aceste situații.

Prognosticul sever al acidozei lactice se datorește absenței unui tratament specific, motiv pentru care s-a afirmat că acești pacienți mor în acidoză lactică, așa cum odinioară, în absența insulinei, pacienții diabetici mureau în cetoacidoză.

COMA HIPOGLICEMICĂ

Definiție. Frecvență. Hipoglicemia *severă* sau coma hipoglicemică se definește prin pierderea stării de conștiență sau prin incapacitatea pacientului de a acționa coerent pentru a ieși din hipoglicemie, fiind necesară intervenția unei alte persoane.

Hipoglicemiile *ușoare* sau *medii* (fără pierderea stării de conștiență) reprezintă prețul pe care un pacient insulino-tratat îl plătește pentru obținerea unui echilibru metabolic bun. Hipoglicemiile severe fac și ele parte din același preț. Printr-o bună educare a pacienților însă, ele pot fi evitate.

Puțini sunt pacienții insulino-tratați care în decurs de 5 ani să nu fi făcut cel puțin o comă hipoglicemică. În ultimii 10 ani, paralel cu scăderea numărului comelor cetoacidozice, numărul comelor hipoglicemice a crescut în mod simțitor. Acest lucru exprimă tendința existentă de a recurge la un tratament intensificat cu insulină, în condițiile absenței autocontrolului glicemic.

Cauzele hipoglicemiilor severe. În ordinea frecvenței lor, cauzele hipoglicemiilor severe sunt: aport glucidic scăzut; efort muscular crescut; supradozarea de insulină și consumul de alcool. Cele mai multe hipoglicemii severe se datoresc asocierii a doi sau mai mulți factori. La tineri, ele se datoresc cel mai adesea necorelării aportului glucidic cu orele de efort fizic crescut sau consumului circumstanțial de alcool fără aport concomitent de alimente.

Administrarea unei doze mari de insulină în scop de sinucidere este rară, mai frecvent la femei, pe un teren depresiv, în condiții sociale defavorabile.

Ocazional, o comă hipoglicemică poate apărea la pacienții tratați cu doze prea mari din sulfonilureice din a doua generație. Hipoglicemiile pot fi prelungite și severe. Tratamentul lor este similar cu cel al comei hipoglicemice insulinice.

Diagnosticul comei hipoglicemice. Instalarea unei come hipoglicemice poate avea loc brusc, în plină activitate sau poate fi precedată de o serie de semne premonitorii: anxietate, iritabilitate, transpirații, foame, cefalee, ochi strălucitori, perioade de absență sau accese nejustificate de veselie sau plâns.

Multe come hipoglicemice apar în somn, membrii familiei fiind alertați de respirația zgomotoasă, de convulsiile pacientului și de transpirațiile profuze. Criza hipoglicemică nocturnă se poate manifesta și sub forma unui coșmar, din care familia nu-l poate aduce la realitate pe bolnav.

Trebuie făcută mențiunea că pe măsură ce timpul trece și profunzimea comei crește, semnele clinice se pot modifica substanțial. Dificultatea este și mai mare, când accidentul hipoglicemic acut s-a complicat cu un infarct miocardic sau cu accident vascular cerebral.

În prezent, orice medic care lucrează în regim de urgență, posedă teste semicantitative de determinare rapidă a glicemiei, astfel încât, diagnosticul corect poate fi precizat în câteva minute. O metodă simplă de apreciere a hiperglicemiei este introducerea unei bandelete de culoare (de tip hârtie de filtru) în colțul intern al ochiului. Dacă glucoza din secreția lacrimală este crescută, culoarea galbenă a hârtiei va vira rapid către verde.

Probleme dificile de diagnostic ridică un diabetic, găsit în comă la domiciliu și pentru care familia nu poate da relații privind circumstanțele și momentul instalării comei. În această situație, dilema majoră pentru medic este aceea a diagnosticului diferențial, între coma diabetică *cetoacidotică* și coma

hipoglicemică. Întrucât atitudinea terapeutică în aceste două situații este total diferită, cunoașterea semnelor de diferențiere este deosebit de importantă. Ele sunt redate în tabelul XXXVIII.

TABELUL XXXVIII

Diagnosticul diferențial între coma hipoglicemică și coma cetoacidozică

Criteriul	*Coma hipoglicemică*	*Coma cetoacidozică*
Cauze	Scăderea aportului alimentar Creșterea activității fizice Supradozarea de insulină Consum de alcool	Stări infecțioase Întreruperea insulinoterapiei Intoleranță digestivă Situații stresante
Instalare	Relativ rapid (ore) sau foarte rapid (minute)	Lentă, pe mai multe ore sau zile
Clinic		
– *Respirația*	Normală sau stertoroasă	Acidotică de tip Kussmaul
– *Mirosul respirului*	Nesemnificativ	Acetonă
– *Piele*	Umedă*, palidă	Uscată
– *Limbă*	Umedă	Uscată, prăjită
– *Pupile*	Midriatice	Normale
– *Globi oculari*	Tonus normal	Tonus scăzut
– *Musculatură*	Tonus crescut, contracții, convulsii	Hipotonă
– *Reflexe*	Exagerate, semne piramidale (Babinski pozitiv bilateral	Normale, slabe sau absente (Babinski indiferent)
– *Presiune art.*	Ușor crescută, normală	Ușor scăzută, normală
– *Puls*	Plin, normal	Slab
Biochimic		
– *Glicozurie*	Absentă, slab pozitivă	Intens pozitivă
– *Cetonurie*	Absentă, rar slab pozitivă	Intens pozitivă
– *Glicemie-test*	Scăzută	Crescută
– *pH-ul sanguin*	Normal	Scăzut
– *Leucocitoză*	Scăzută	Crescută

* În caz de neuropatie sudomotorie, transpirațiile pot lipsi.

În multe tratate mai vechi este menționat, ca metodă de diagnosticare, „testul terapeutic": administrarea i.v. a unei fiole de 10 ml glucoză 33%, rămâne fără efect în coma cetoacidotică, ameliorând, în schimb, starea de conștiență a pacienților aflați în comă hipoglicemică. În prezent, folosirea acestui test nu mai are nici o justificare, rezultatul unei glicemii pe test fiind mult mai valoros și mai ușor de obținut. În plus, în comele hipoglicemice prelungite (peste 6 ore), testul poate fi înșelător, întrucât primele semne de ameliorare după administrarea glucozei se pot înregistra numai după câteva ore de tratament.

Fiziopatologia comei hipoglicemice. Hipoglicemia prelungită este periculoasă, întrucât glucoza este singura sursă energetică imediată pentru celula cerebrală. În absența ei, ca și în cazul absenței oxigenului, funcția cerebrală

prezintă tulburări rapide şi severe, care pot duce în câteva ore la leziuni cerebrale ireversibile *(encefalopatia posthipoglicemică)*.

Vulnerabilitatea creierului la hipoglicemia acută se datorește faptului că cea de a doua sursă energetică alternativă pentru celula cerebrală reprezentată de corpii cetonici, devine operantă în timp. Deprivarea alimentară cronică, de exemplu, duce în 1–2 zile la conversia metabolismului energetic de la consumul exclusiv de glucoză către consumul de glucoză şi corpi cetonici. În coma hipoglicemică acută însă, timpul scurt nu permite această adaptare. În plus, concentrația plasmatică a corpilor cetonici este prea mică pentru a putea acoperi necesarul energetic.

Natura leziunilor cerebrale din hipoglicemia severă este asemănătoare cu cea întâlnită în tulburările prin hipoxie, întrucât ambele suprimă metabolismul energetic cerebral. Într-o primă fază, la nivelul neuronilor se constată aspecte de *microvacuolizare* (exprimând deteriorări mitocondriale), urmate de modificări *ischemice celulare.*

În hipoglicemiile severe prelungite se instalează, în final, leziuni *ireversibile,* inițial corticale (stratul cel mai sensibil la hipoglicemie), apoi subcorticale şi, în final, bulbare (cele care determină, în final, moartea).

Tratamentul hipoglicemiilor severe. Tratamentul hipoglicemiilor severe trebuie, cel puțin început de persoanele din jur, care trebuie educate în acest sens. Dacă intervenția este promptă, revenirea stării de conştiență se poate obține rapid (în câteva minute sau zeci de minute). Persoanele din anturajul pacientului trebuie instruite pentru îndeplinirea a două gesturi terapeutice simple, dar esențiale:

– administrarea i.m. sau s.c. a unei fiole de glucagon (1 mg) livrat împreună cu seringa şi uşor de executat, chiar la pacienții agitați şi necooperanți;

– încercarea de alimentare a bolnavului cu un lichid uşor de înghițit (apă cu zahăr, suc de fructe cu zahăr sau miere, compot îndulcit etc.). În unele cazuri această administrare este uşoară, pacientul fiind relativ liniştit şi executând în mod automat comenzile primite. În alte cazuri, însă, datorită negativismului sau contracturii maseterilor, acest aport nu poate fi asigurat. În aceste cazuri injectarea glucagonului devine esențială.

Dacă intervenția este rapidă, rezultatul poate fi spectacular. Bolnavul devine conştient în câteva minute, trezindu-se ca dintr-un somn profund. Dezorientarea inițială dispare curând după un aport suplimentar de glucide. Şi în cazul intervenției familiei şi în cazul intervenției medicului de la salvare, dacă în primele 30 minute revenirea stării de conştiență nu s-a obținut, pacientul trebuie transportat de urgență la spitalul cel mai apropiat. Această situație survine, de regulă, la pacienții aflați în comă hipoglicemică prelungită sau la cei la care, din eroare diagnostică, s-au efectuat doze repetate de insulină.

În cazul în care pacientul nu este spitalizat, el trebuie să ia legătura cu medicul care îl îngrijeşte obişnuit, sfătuindu-se asupra următoarelor doze de insulină, ştiut fiind că, după o hipoglicemie severă, cel puțin pentru o perioadă de timp (uneori ore, alteori zile) necesarul de insulină poate fi mai mic decât cel obişnuit. Dacă doza de insulină nu se scade, hipoglicemia se poate repeta, impunând internarea pentru reajustarea dozei şi, eventual, pentru detectarea cauzei hipoglicemiei, la prima vedere neidentificabilă. La pacienții diabetici insulino-dependenți recent descoperiți, poate fi vorba de instalarea remisiei

tranzitorii; în cursul sarcinii, scăderii necesarului insulinic datorită transferului de insulină fetală în circulația sistemică a mamei; la persoanele diabetice de lungă durată, de instalarea unei insuficiențe renale cronice.

În spital, după evaluarea bilanțului biochimic (glicemie, Na^+, K^+, Cl^-, uree, pH, HCO_3) tratamentul va consta în perfuzia de glucoză hipertonă, la care se adaugă vitamina B_1, B_6, eventual B_{12} sau piracetam. În caz de hipopotasemie, în serul fiziologic sau glucoza 5% se adaugă 1–2 g KCl la 500 ml soluție. La pacienții agitați se administrează o fiolă de fenobarbital, iar la cei cu semne de edem cerebral (survenit de regulă la pacienții în coma diabetică inaugurală, hipertratați cu insulină) se vor adăuga hemisuccinat de hidrocortizon, sulfat de magneziu și, eventual, soluții macromoleculare cu remanență i.v. mai prelungită (manitol 20%, 500 ml). Oxigenoterapia este necesară în cazurile în care pO_2 prezintă valori scăzute.

Pe parcursul tratamentului, glicemiile vor fi repetate din 2 în 2 ore, încercând menținerea lor între 200 și 300 mg/dl („baia de glucoză"). Când glicemiile depășesc aceste valori, pot fi folosite doze mici de insulină (4–6 unități) administrate numai intravenos, durata de acțiune a acesteia fiind limitată. Dozele mari de insulină sunt contraindicate chiar atunci când glicemiile sunt foarte mari (> 600 mg/dl), situație frecventă, dacă prelevarea de sânge s-a efectuat în timpul perfuziei cu glucoză sau la scurt timp după întreruperea ei.

Prognostic, mortalitate. Hipoglicemiile severe, recunoscute la vreme și tratate prompt, au un prognostic foarte bun. Eventuale tulburări funcționale cerebrale minore nu pot fi detectate decât prin teste psihologice de finețe.

Când durata hipoglicemiei depășește 5–10 ore, coma este profundă, iar valoarea glicemiei este foarte mică (sub 25 mg/dl), recuperarea totală este de cele mai multe ori posibilă, dar necesită o perioadă de tratament mai prelungită (mai multe ore sau zeci de ore).

O gravitate mare o prezintă hipoglicemiile severe și profunde, care durează de mai mult de 10 ore și care, de multe ori, se datoresc administrării unei doze repetate de insulină (în special insuline cu absorbție lentă). Gravitatea acestora poate fi legată de două complicatii care pot surveni: (a) instalarea unui accident vascular-cerebral sau a unui infarct miocardic, care includ în mod automat un factor independent de mortalitate crescută; (b) instalarea *encefalopatiei posthipoglicemice* sau a unei *hemoragii retiniene masive* cu pierderea vederii, ambele situații putând deteriora grav capacitatea pacientului de a se autoîngriji.

În cazurile cele mai severe, pacientul poate rămâne parțial sau total decerebrat, devenind pentru tot restul vieții un dependent social. Mortalitatea prin comă hipoglicemică variază între 1,5% și 25%. Procentele mari se înregistrează la vârstnici, cu vechime mare a bolii și cu multiple complicații cronice.

SARCINA ȘI DIABETUL

Îngrijirea modernă a diabetului a transformat radical atitudinea față de sarcina survenită la femeia diabetică. În centrele de specialitate asigurate de echipa diabetolog–ginecolog–cadre medii, rezultatele sarcinii la diabetici pot fi apropiate de cele înregistrate la nediabetici. Când această cooperare nu este operantă, peste 30% din sarcinile la persoane diabetice se soldează cu feți morți sau malformați.

Pentru ca rezultatele să fie bune, următoarele etape trebuie riguros respectate:

• Oricare tânără diabetică ce dorește un copil trebuie să consulte medicul diabetolog pentru aprecierea oportunității sarcinii. La pacientele prezentând complicații severe (insuficiență renală cronică, retinopatie diabetică proliferativă), sarcina este contraindicată. În această situație se poate recurge la tratament contraceptiv mecanic, cel medicamentos implicând unele riscuri metabolice.

• Odată stabilită oportunitatea sarcinii, pacienta trebuie inclusă într-un program de tratament prin care să se obțină un echilibru metabolic cât mai apropiat de normal (Hb A1c < 7 %, glicemii care să nu depășească 180 mg/dl și să nu scadă sub 70 mg/dl). Apoi, în primele trei luni de sarcină, pacienta va fi monitorizată riguros, controlul diabetologic și cel ginecologic trebuind să fie efectuat la fiecare 2 săptămâni. Internarea prelungită asigură posibilitatea de control ori de câte ori este necesar.

• În multe țări s-a renunțat la spitalizare, începând din săptămâna 32 de sarcină, preferându-se controalele ambulatorii și nașterea spontană, pe cale naturală la termen. La noi, se recomandă internarea gravidei în ultimul trimestru al sarcinii și intervenția cezariană cu 2 săptămâni înainte de termen. Noțiunea de „termen" la diabetică înseamnă 38 de săptămâni (dacă colul se deschide) sau 39–40 săptămâni (dacă colul rămâne închis). Cezariana se impune numai dacă nașterea pe cale naturală nu poate fi declanșată.

Anomalii posibile la naștere: macrosomia, hidramniosul, pre-eclampsia, moartea intrauterină (de regulă după săptămâna 36) a fătului și malformațiile congenitale (în special cele cardiovasculare, ale sistemului nervos central, ale extremității cefalice sau ale membrelor). Cetoacidoza apărută în cursul sarcinii, trădând un dezechilibru metabolic major, se asociază cu o mortalitate fetală de până la 50%. Dimpotrivă, hipoglicemia este relativ bine suportată de diabetică.

Problemele neonatale includ: apariția hipoglicemiei la copil, explicată prin stimularea excesivă a aparatului secretor ß-pancreatic al fătului, datorită hiperglicemiei transmisă de la mamă la făt. Secțiunea cordonului ombilical, care suprimă hiperglicemia, face ca hiperinsulinismul persistent la făt să inducă hipoglicemia. Detresa respiratorie este o complicație de cele mai multe ori mortală.

După naștere, nevoia de insulină a mamei poate să scadă substanțial, uneori numai temporar. Doza va fi stabilită zilnic, în funcție de glicemie. Mama va fi încurajată să alăpteze copilul la sân, asigurându-i-se o dietă de 3 000 Kcal/zi, din care glucidele să fie cel putin 55%.

Diabetul gestațional este cel care apare pentru prima dată în cursul sarcinii. Întrucât este de regulă asimptomatic, determinarea glicemiei și glicozuriei trebuie efectuate repetat în cursul acesteia. Sarcina scade pragul renal pentru glucoză, astfel încât diagnosticul diabetului trebuie să se bazeze pe valorile glicemiei: peste 120 mg/dl, dar sub 140 mg/dl la 2 ore după masă, reclamă efectuarea unei hiperglicemii provocate oral. Tratamentul acestei forme de diabet constă în dietă, iar la nevoie tratament insulinic. Uneori, acesta este necesar și după naștere, alteori nu. Medicația orală în cursul sarcinii este contraindicată datorită riscului pentru făt. Când diabetul dispare după sarcină, el poate reveni la o sarcină ulterioară sau, cândva, mai târziu în cursul vieții. Unele cazuri de diabet apărute în timpul sarcinii sunt forme clasice de diabet zaharat de tip 1, cu tendință la cetoacidoză, care necesită îngrijirea specifică a acestei forme.

Criteriile diabetului gestațional pentru hiperglicemia provocată orală sunt următoarele: glicemia à jeune ⩾ 105; la 1 oră ⩾ 190; la 2 ore ⩾165 și la 3 ore ⩾ 145 mg/dl.

CHIRURGIA LA DIABETICI

Complicațiile diabetice de natură chirurgicală sunt: gangrena diabetică paradontopatiile, abcesele la locul injecțiilor cu insulină, flegmoanele profunde, balanita și fimoza, unele complicații oculare (cataractă, glaucom acut, retinopatie necesitând vitrectomie) etc. Se apreciază că pacientul devine chirurgical cel puțin o dată în timpul vieții.

Ca o regulă generală, cu 2–3 zile înaintea intervenției, pacientul trebuie transferat de pe tratamentul oral sau de pe tratamentul cu insuline lente, pe tratament cu insulină cu acțiune rapidă. Pentru diabetici la care se introduce insulina cu această ocazie, se preferă 4 doze mici, de exemplu dimineața, prânz, seara și înainte de culcare. Dozele vor fi scăzute în caz de valori glicemice prea mici sau crescute când necesarul este mai mare.

În afecțiunile chirurgicale severe (colecistită gangrenoasă sau ocluzie intestinală, de exemplu), însoțită de cetoacidoză severă, înaintea intervenției, dar în cel mai scurt timp (de regulă, în 8–10 ore) se va adopta conduita reechilibrării hidroelectrolitice și acidobazice folosită pentru tratamentul comei diabetice. Riscul anestezic este crescut în diabetul complicat.

În cursul intervenției se va menține permanent o perfuzie cu glucoză 5 sau 10% corectată cu insulină (1 U la 2 g de glucoză în soluție) și 1 g KCl la 500 ml soluție. Perfuzia de glucoză corectată cu insulină va fi menținută până ce pacientul se poate alimenta.

Insulinoterapia se menține până la vindecarea completă a plăgii operatorii. Retransferarea pe medicația orală va fi făcută în spital și sub controlul glicemic zilnic.

În ultimul deceniu s-a constatat ca diabeticul poate beneficia de unele intervenții considerate odinioară ca periculoase pentru el: chirurgia vasculară (coronariană sau periferică) sau dializa extrarenală.

8. TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

În prezent, diabetul este o boală *nevindecabilă*. Când un diabetic este descoperit, tratamentul trebuie privit în perspectiva *speranței de viață,* care la o persoană de 65 de ani este de circa 5 ani, în timp ce la alta de 20 de ani, este de circa 50 de ani.

Întrucât boala nu poate fi încă vindecată, obiectivul tratamentului este de a menține parametrii biochimici specific alterați în diabet, cât mai aproape de normal, în vederea realizării *prevenției secundare.* Pentru aceasta, mijloacele terapeutice sunt:

(1) **Insulina, dieta şi efortul fizic (ocazional şi medicaţia orală)** în tipul 1 de diabet. (2) **Dieta, medicaţia orală şi efortul fizic (ocazional şi insulină)** în tipul 2 de diabet.

Folosirea lor presupune o judicioasă alegere de către medic şi o bună **educaţie** a pacientului care trebuie să devină propriul său medic. Se poate spune că educaţia pacientului nu este o simplă componentă a tratamentului, ci tratamentul însuşi.

Obiectivele *imediate* ale tratamentului DZ de tip 1 diferă de cele ale DZ de tip 2. Diferenţele etiopatogenetice între cele două forme de boală explică măsurile particulare de prevenţie *primară* (tabelul XXXIX), în timp ce după declanşarea bolii, măsurile de prevenţie *secundară* (prevenirea complicaţiilor cronice) şi de prevenţie *terţiară* (prevenirea complicării complicaţiilor şi a morţii premature) sunt identice pentru ambele forme de boală.

TABELUL XXXIX

Strategia abordării terapeutice a celor două tipuri de diabet

Prevenţia primară	
Tipul 1 de diabet	**Tipul 2 de diabet**
Promovarea alimentării copilului la sân Evitarea bolilor infecţioase cu potenţial diabetogen Evitarea substanţelor toxice pancreatotrope Măsuri farmacologice	Controlul greutăţii Promovarea activităţii fizice Diete bogate în fibre şi sărace în grăsimi Măsuri farmacologice
Prevenţia secundară (pentru ambele tipuri de diabet)	
Diagnostic precoce Controlul glicemiei (HbA1c) Tratamentul factorilor de risc vascular (obezitate, dislipidemie, hipertensiune) Evitarea fumatului Detectarea complicaţiilor cronice în stadiul subclinic	
Prevenţia terţiară	
Tratamentul activ al complicaţiilor cronice Evitarea complicării complicaţiilor (de exemplu, gangrena diabetică la un pacient cu neuropatie sau arteriopatie, prevenirea orbirii la un pacient cu retinopatie etc.)	

Criteriile pentru aprecierea gradului de control metabolic sunt indicate în tabelul XL. Se poate observa că un control metabolic bun înseamnă menţinerea parametrilor biochimici în limite apropiate de normal. Din păcate, cazurile care îndeplinesc aceste criterii sunt încă puţin numeroase (probabil sub 15%). Un procent de circa 25% se află în echilibru metabolic „la limită", în timp ce majoritatea (cca 60%) se află în echilibru metabolic precar.

TABELUL XL

Obiectivele biochimice ale controlului metabolic al diabetului

Parametrul biochimic	*Gradul de control*		
	Bun	*La limită*	*Precar*
Glicemia preprandială (mg/dl)	80–110	111–140	>140
Glicemia postprandială (mg/dl)	100–145	146–180	>180
Hemoglobina glicozilată (%)*			
HbA1c (%)**	< +3 DS***	3–5 DS	> 5 DS
HbA1c (%) ****	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
HbA1c (%)	< 8,0	8,0–9,5	> 9,5
Colesterol total (mg/dl)	< 200	200–250	> 250
Trigliceride *à jeune* (mg/dl)	< 150	150–200	> 200
IMC (kg/m²)*****			
Bărbați	< 25	25–27	> 27
Femei	< 24	24–26	> 26

* Valorile trebuie să țină seama de metoda folosită.
** Valorile normale obișnuite < 6%.
*** DS = deviația standard.
**** Valorile normale obișnuite < 7,5.
***** IMC = indicele masei corpului (greutatea, în kg/înalțime, în m²).

TRATAMENTUL DIETETIC

Locul dietoterapiei în tratamentul diabetului. Dieta este elementul terapeutic cel mai constant al DZ. Ea este indispensabilă tuturor formelor de boală și reprezintă, cel puțin la unii pacienți, *singurul element terapeutic.* Mai mult de 1/3 din diabeticii insulino-independenți nou descoperiți, pot fi echilibrați inițial numai prin dietă.

În prezent s-a ajuns la un relativ consens privind dieta pacientului diabetic, care trebuie să se apropie cât mai mult de *recomandările nutriționale pentru persoanele nediabetice.* Dieta trebuie *individualizată* în funcție de vârstă, sex, activitate fizică, preferințe alimentare, disponibilități financiare, precum și de caracteristicile biologice ale diabetului (prezența sau nu a obezității, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afectării renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă). În *programele de educație* destinate diabeticilor, însușirea noțiunilor necesare conceperii unei diete corecte consumă circa 30% din orele de învățământ.

O problemă fundamentală pentru *aderența în timp* a pacienților la o anumită dietă este acceptarea fără rezerve a acesteia, fapt de neconceput pentru o dietă restrictivă, monotonă, costisitoare sau greu de realizat în practică. La aprox. 75% din cazuri, cunoștințele privind dietoterapia sunt fie insuficiente sau incorecte, fie cunoscute, dar din diferite motive, nerespectate.

Bazele fiziologice ale dietoterapiei în DZ. Recomandările nutriționale generale pentru pacientul diabetic sunt rezumate în tabelul XLI.

TABELUL XLI

Recomandările nutriționale pentru pacienții diabetici

1. **Calorii:** dieta normocalorică la normoponderali; hipocalorică la hiperponderali și hipercalorică la subponderali
2. **Glucide:** 50–55% din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbție rapidă și produsele rafinate (zahărul și derivatele), care pot fi permise între 5–10% din aportul energetic (10–20 g/zi) numai în tipul 1 de DZ bine echilibrat.
3. **Fibre alimentare:** predominența în dietă a glucidelor complexe (legume, leguminoase, cereale și fructe) care trebuie să asigure 30–35 g fibre.
4. **Lipide:** circa 30% din calorii, incluzând mai puțin de 10% grăsimi saturate, 10% grăsimi mono-nesaturate și 10% grăsimi poli-nesaturate. Aportul de colesterol < 300 mg/zi.
5. **Proteine:** 12–15% din calorii*; în caz de afectare renală nu se va depăși 0,8 g/kg corp.
6. **Aportul de sodiu:** < 7 g NaCl/zi; la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.
7. **Alcoolul:** nu este necesar, dar nici interzis în cantități mici; trebuie evitat sistematic la pacienții cu hipertrigliceridemie, obezitate sau hipertensiune.
8. **Edulcorantele:** cele necalorice (zaharină, aspartam, ciclamat) sunt permise cu moderație; cele calorice (sorbitol, fructoză) trebuie incluse în calculul energetic.

* Minimum proteic necesar = 0,9 g/kg corp/zi

Pentru alcătuirea unui regim alimentar care să îndeplinească aceste condiții trebuie cunoscute o serie de noțiuni precise, respectând următoarele etape:

(1) precizarea *caracteristicilor generale* ale dietei (de exemplu, dietă hipocalorică, normoglucidică, hiperproteică și hiperlipidică, cu restricție moderată de sodiu – 6 g NaCl/zi).

(2) calculul *aportului caloric* necesar, care trebuie să realizeze scăderea în greutate la hiperponderali sau creșterea în greutate la subponderali. La normoponderali dieta va fi normocalorică. Calculul numărului de calorii se face ținând seama de vârstă, sex și grad de activitate fizică. Activitatea sedentară necesită o cheltuială energetică între 25–30 kcal/kg corp/zi. Diferitele tipuri de activitate profesională (tabelul XLII) reclamă o cheltuială energetică care poate depăși 45 kcal/kg corp/zi.

TABELUL XLII

Principalele tipuri de activități profesionale împărțite în patru grupe de cheltuială energetică

1. **Activități fizice ușoare** (30–35 kcal/kg corp/zi): funcționari, avocați, medici, profesori, informaticieni, arhitecți.
2. **Activități fizice medii** (36–40 kcal/kg corp/zi): muncitori din industria ușoară, studenți, munci agricole mecanizate, comercianți, militari.
3. **Activități fizice mari*** (41–45 kcal/kg corp/zi): munci agricole nemecanizate, forestieri, mineri, oțelari, turnători, dansatori, militari în campanie, unele sporturi de performanță.
4. **Activități fizice excepționale** (> 45 kcal/kg corp/zi): tăietori de lemne, pietrari, unele sporturi de performanță (maraton, box, canotaj etc.).

* Activitățile fizice mari sau excepționale nu sunt recomandate pacientului diabetic.

Din tabelul XLII rezultă că cea mai importantă variație în cheltuiala energetică este cea indusă de activitatea fizică. Cunoscând activitatea fizică efectuată şi durata acestei activități se poate calcula uşor cheltuiala energetică pe 24 ore (tabelul XLIII). Rațiile alimentare recomandate, în funcție de vârstă şi sex, sunt redate în anexa 1.

TABELUL XLIII

Calculul unui bilanț energetic al unui individ adult normoponderal cu activitate fizică medie

Felul activității	*Perioada în ore*	*Cheltuiala energetică*	
		Kcal/min.	*Total*
Somn*	8	1,1	525
Activitate profesională	8	1,9	930
Activitate extraprofesională	8	2,1	1050
	Total în 24 de ore:		2505
Aport energetic calculat în dietă			2500

* Cheltuiala energetică în cursul somnului face parte din „consumul bazal", care este de circa 1 kcal/kg corp/oră.

(3) *Distribuția caloriilor* pe cele trei principii energetice trebuie să fie: 50–60% glucide; 25–35% lipide (1/3 animale, 2/3 vegetale) şi 12–15% proteine (1/2 animale, 1/2 vegetale). Principala recomandare referitoare la aportul de *glucide* este aceea a evitării glucidelor *simple* în favoarea glucidelor *complexe*. În tabelul XLIV sunt redate principalele categorii de alimente conform conținutului lor în glucide, menționând pe cele interzise sau permise în mod limitat pacientului diabetic.

TABELUL XLIV

Clasificarea unor alimente prelucrate culinar în funcție de conținutul glucidic

1. **Alimentele cu conținut glucidic mare, interzise diabeticului**	
Zahăr	100%
Miere, malț	80%
Biscuiți, prăjituri de cofetărie	75%
Smochine, stafide, curmale uscate, dulcețuri	70%
Prune uscate, gem de prune, marmeladă	65%
Lapte condensat, îndulcit	55%
2. **Alimente cu conținut glucidic mediu, permise limitat diabeticului**	
Pâine albă	50%
Pâine graham	45%
Cartofi, orez*, paste făinoase, fasole boabe*, mazăre boabe*	20%
Fructele proaspete, sucurile de fructe	10–20%
3. **Alimente permise pacientului diabetic**	
Morcovi, țelină, sfeclă, ceapă uscată, usturoi	10%
Legume verzi: roşii, salată, ardei, varză, vinete, praz etc.	5%
Bere	5%
Lapte şi derivate	4%
Carne, pește şi derivatele lor	2%

* În stare uscată aceste alimente conțin glucide între 75–90%.

Alimentele cu conținut glucidic > 50% trebuie evitate, cu excepția unor cantități mici de miere, malț sau biscuiți permise la pacienții insulino-dependenți bine echilibrați. Alimentele cu conținut glucidic între 10–50% vor fi permise în cantități limitate. Dimpotrivă, cele cu conținut glucidic sub 10% vor fi permise fără restricții.

ANEXA 1

Rațiile alimentare recomandabile în funcție de vârstă și sex

Vârsta	*Greutate (kg)*	*Necesar caloric (kcal/zi)*	*Necesar în principii calorigene (%)*		
			*Proteine**	*Glucide***	*Lipide****
Copii					
< 1 an	7,3	820			
1–3 ani	13,4	1300	15	55	30
4–6 ani	20,2	1830	14	54	31
7–9 ani	28,1	2190	13	55	32
Adolescenți – bărbați					
10–12 ani	36,9	2600	13	55	32
13–15 ani	51,3	2900	14	58	31
16–19 ani	62,9	3070	13	58	30
Adolescenți – femei					
10–12 ani	38,0	2350	13	58	32
13–15 ani	49,9	2490	13	58	30
16–19 ani	54,4	2310	13	58	30
Bărbați adulți (activitate medie)	65,0	2900	13	58	30
Femei adulte (activitate medie)	55,0	2200	13	58	30
Femei gravide (ultimele 5 luni)	–	+ 350	15	57	28
Femei ce alăptează (primele 6 luni)	–	+ 550	14	57	29

* 2/3 până la 1/2 de origine animală
** 90% glucide complexe și 10% glucide simple (zahăr)
*** 1/2 animale, 1/2 vegetale

În general, cu cât concentrația glucidică dintr-un aliment este mai mică, cu atât conținutul în fibre alimentare este mai mare. Fibrele alimentare, atât cele *solubile* (gume, peptine, mucilagii) cât și cele *insolubile* (celuloză, hemiceluloză, lignină) au proprietatea întârzierii golirii gastrice, a digestiei și absorbției glucidelor, evitând în acest fel creșterile glicemice postprandiale mari. Dietele de tip occidental (dezechilibrate prin bogăție mare în lipide, proteine și glucide simple) conțin mai puțin de 15 g fibre/zi. Dietele recomandate pacienților diabetici, ca de altfel și persoanelor normale, trebuie să conțină cel puțin 30 g fibre alimentare/zi. Acestea provin exclusiv din alimentele vegetale (leguminoase, cereale, legume și fructe). Singurele efecte secundare ale unui aport excesiv de

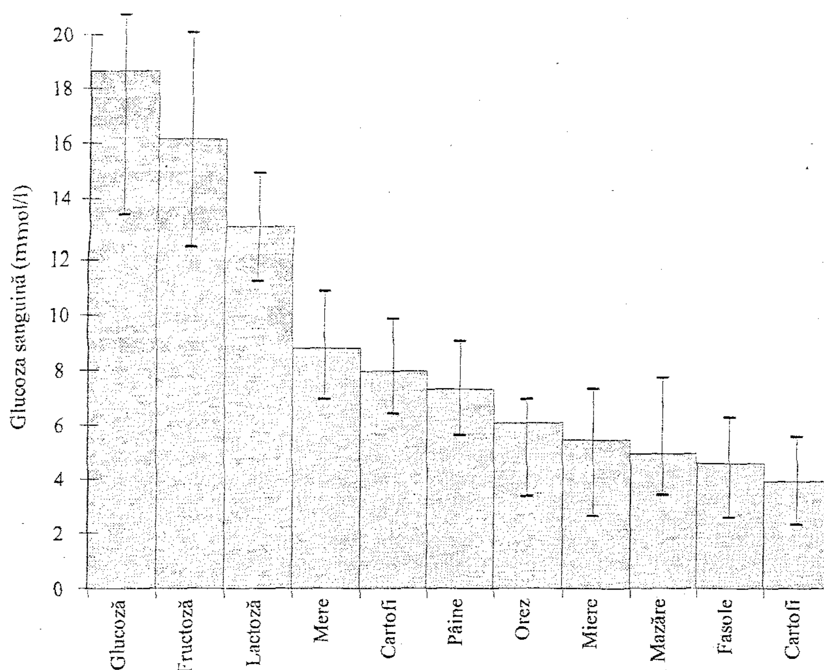


Fig. 40. – Efectul hiperglicemiant al unor alimente.

fibre (> 40 g/zi) sunt reprezentate de pierderea de calciu şi accentuarea tendinţei la osteoporoză.

Ca urmare a efectului hiperglicemiant diferit al alimentelor, s-a introdus în unele ţări noţiunea de *echivalenţă glucidică* (de 12,5 g = 50 kcal sau de 10 g = 40 kcal) reprezentând cantitatea din diferite alimente care conţin 12,5 şi respectiv 10 g glucide. Un măr creţesc de 100 g conţine circa 10,5 g glucide; acelaşi conţinut glucidic poate fi obţinut din numai 25 g pâine sau din 200 g varză.

Noţiunea de *index glicemic* exprimă aceeaşi diferenţă de efect hiperglicemiant, raportată la creşterea glicemică (suprafaţă sub curbă) indusă de zahăr şi considerată 100%. *Indexul insulinemic* se calculează la fel ca şi indexul glicemic. Alimentele bogate în glucide complexe au un index glicemic < 1 putând fi uneori < 0,5 (fasole, mazăre, morcov, ţelină). Acest lucru reiese din fig. 40, fără a mai fi nevoie de calcule complicate care pentru mulţi pacienţi pot fi derutante.

(4) Următoarea etapă constă în *alegerea alimentelor* ce urmează a fi folosite într-o zi. Evident, ele trebuie să fie cât mai variate, pentru a evita monotonia regimurilor şi a „compensa" variaţiile în gradul de efort fizic. Alimentele trebuie alese astfel încât din ele să fie alcătuit meniul zilnic cu 3 mese principale şi 2 sau 3 gustări mici. Ele trebuie să se suprapună cu numărul de calorii calculat, precum şi cu procentul de glucide, lipide şi proteine calculate în etapele anterioare. Pentru acest lucru, atât medicul cât şi pacientul trebuie să aibă la

îndemână tabelele cu conținutul alimentelor în proteine, glucide, lipide și calorii (anexa 2). În practica de zi cu zi pacientul își cântărește alimentele ce urmează a fi consumate. După o perioadă de timp, el ajunge la o apreciere destul de corectă a greutății diferitelor alimente (cartofi, măr, pâine etc.).

(5) Etapa a cincea constă în *distribuirea glucidelor* pe numărul de mese precizat. La un pacient insulino-dependent, de exemplu, acesta poate fi de 20%–10%–25%–10%–20%–15% la orele 7, 11, 13, 17, 19 și 22. Acest orar poate suferi modificări, în funcție de programul de viață.

(6) Ultima etapă constă în modul de pregătire al alimentelor, respectând *regulile de gastrotehnie* prin care să vizeze menținerea integrală a principiilor nutritive din alimente, precum și o prelucrare mecanică sau termică prin care procesul de digestie să fie ușurat, fără a produce compuși iritanți pentru mucoasa gastro-duodenală.

Individualizarea dietei pacientului diabetic. *(a) Regimul alimentar al copilului și adolescentului diabetic.* La acești pacienți dieta trebuie să se suprapună peste recomandările copilului normal, singura ajustare trebuind să fie făcută în interiorul aportului glucidic în sensul evitării zahărului și produselor derivate, crescând în schimb aportul de glucide „naturale" din fructe, legume, cereale.

La copil, norma calorică zilnică poate fi calculată după formulele:

– Calorii/zi = 1 000 + 100 × vârsta (ani) sau

– Calorii/kg corp/zi = 90 – 3 × vârsta (ani) sau, ținând seama și de greutatea corpului (anexa 3)

– între 1–10 kg: 10 kcal/kg corp

– între 11–20 kg: 1 000 kcal + 50 kcal/kg corp

– între 21–70:1 500 kcal + 20 kcal/kg corp

Întrucât copilul diabetic este *insulino-dependent,* mesele vor fi fracționate în 6 prize: 3 mese principale și 3 gustări în care aportul glucidic poate fi repartizat astfel: 20%–10%–25%–15%–20%–10%. Procentele sunt numai orientative, putând fi schimbate în raport cu tipul insulinei folosite, repartizarea dozelor în zi și orele de activitate fizică.

La copilul în creștere și având o activitate fizică obișnuită, aportul proteic minim (1–1,5 g/kg corp/zi) trebuie să fie totdeauna asigurat. Când copilul nu tolerează cantități alimentare prea mari, pentru a respecta numărul de calorii necesar, lipidele pot fi crescute la 32–35%.

Dieta copilului și adolescentului trebuie să fie suficient de flexibilă pentru a nu impune restricții frustrante față de colegi și prieteni. În multe țări este promovată „liberalizarea completă a dietei", adică eliminarea oricăror restricții, cu condiția ajustării continue a tratamentului la valorile glicemice determinate de mai multe ori pe zi.

În perioada copilăriei și adolescenței, indicatorul unui tratament insulinic și dietoterapic normal este reprezentat de creșterea și dezvoltarea corespunzătoare a acestor pacienți.

(b) Dieta tânărului și adultului diabetic insulinodependent. În această formă trebuie îndeplinite următoarele obiective: evitarea variațiilor glicemice mari; evitarea hipoglicemiilor; obținerea sau menținerea unui profil lipidic normal; acoperirea tuturor nevoilor în principii nutritive și menținerea unei greutăți corporale optime.

Compoziția aproximativă a unor alimente în: proteine, lipide, glucide și calorii

Denumirea alimentului (100 g)	*Proteine (g)*	*Lipide (g)*	*Glucide (g)*	*Calorii (kcal)*	*Denumirea alimentului (100 g)*	*Proteine (g)*	*Lipide (g)*	*Glucide (g)*	*Calorii (kcal)*
Lapte de vacă	4	4	4	675	Pepene (galben, verde)	–	–	5	20
Iaurt	4	4	4	2	Pere bergamote	–	–	20	80
Brânză de vaci slabă	27	27	4	97	Piersici	–	–	15	60
Urdă	18	18	6	136	Portocale	–	–	10	40
Brânză telemea	20	20	–	248	Prune	–	–	20	80
Carne slabă	20	20	–	118	Zmeură	1	1	15	64
Pește slab	20	20	–	89	Struguri	2	2	20	96
Ouă (2 bucăți)	14	14	–	152	Vișine	1	1	15	64
Andive	1	1	–	4	Curmale	1	1	74	300
Ardei gras	1	1	3	16	Prune uscate cu sâmburi	2	2	71	292
Cartofi	2	2	4	24	Smochine	4	4	58	257
Castraveți	1	1	20	84	Stafide	2	2	71	292
Ceapă	1	1	3	16	Fasole uscată boabe	23	23	47	296
Ciuperci	5	5	10	60	Mazăre uscată boabe	21	21	53	314
Conopidă	2	2	2	16	Linte uscată boabe	25	25	52	326
Dovlecei	–	–	4	16	Pâine albă	10	10	50	240
Fasole verde	2	2	5	28	Făină de grâu	10	10	75	340
Gulii	1	1	6	28	Mălai	10	10	75	348
Mazăre verde boabe	8	8	15	92	Mămăligă pripită	2	2	12	56
Morcovi	1	1	10	44	Orez	8	20	76	345
Păstârnac	1	1	15	64	Griș	10	3	75	340
Pătrunjel rădăcină	1	1	10	44	Fulgi de ovăz	14	–	65	379
Roșii	1	1	4	20	Paste făinoase cu ou	10	8	80	378
Vinete	1	1	5	24	Paste făinoase fără ou	5	10	75	329
Praz	2	2	10	48	Făinoase fierte	2	14	20	88
Ridichi	–	–	4	16	Biscuiți	10	10	74	426
Salată verde	1	1	3	44	*Alune (în coajă)*	9	5	10	382
Sfeclă roșie	1	1	10	44	Nuci (în coajă)	20	2	4	632
Spanac	3	3	2	20	Smântână 20%	3	10	3	204
Țelină	1	1	2	12	Unt	–	9	–	720
Usturoi	7	7	25	128	Ulei	–	–	–	900
Varză albă	1	1	5	24	Margarină	–	–	–	720
Afine	–	–	15	60	Zahăr	–	–	100	410
Banane	1	1	20	84					
Caise	1	1	15	64					
Căpșuni	–	–	10	40					
Cireșe de mai	1	1	10	44					
Cireșe de iunie	1	1	15	64					
Coacăze roșii	1	1	10	44					
Corcodușe	–	–	10	40					
Fragi	1	1	10	44					
Grepfruit	–	–	6	24					
Gutui	–	–	15	60					
Lămâi	–	–	6	24					
Mandarine	–	–	10	40					
Mere crețești	–	–	10	40					
Mere ionatane	–	–	15	60					
Mure	1	1	15	64					

Valorile medii pentru greutate şi lungime la diferite vârste, până la terminarea adolescenţei

Vârsta	*Greutate (kg)*		*Lungime (cm)*	
	Băieţi	*Fete*	*Băieţi*	*Fete*
La naştere	3,4	3,3	50	50
1 lună	4,1	4,0	53,5	52,6
2 luni	5,0	4,8	57,4	56,4
3 luni	5,7	5,6	60,4	59,5
4 luni	6,5	6,2	62,5	61,5
5 luni	7,1	6,8	64,5	63,5
6 luni	7,5	7,2	66,4	65,2
7 luni	8,2	7,8	68,2	67,2
8 luni	8,7	8,3	69,9	68,9
9 luni	9,0	8,7	71,2	70,1
10 luni	9,5	9,1	72,8	71,8
11 luni	9,8	9,5	74,0	73,0
12 luni	10,0	9,7	75,2	74,2
18 luni	11,4	11,1	81,8	80,0
2 ani	12,5	12,2	87,5	86,6
3 ani	14,6	14,4	96,2	95,7
4 ani	16,5	16,4	103,4	103,2
5 ani	18,3	18,3	108,7	109,1
6 ani	21,9	21,0	117,5	115,9
7 ani	24,5	23,6	124,1	122,3
8 ani	27,2	26,3	130,0	128,0
9 ani	29,9	28,9	135,5	132,9
10 ani	32,6	31,8	140,3	138,6
11 ani	35,2	35,7	144,2	144,7
12 ani	38,2	39,7	149,6	151,9
13 ani	42,1	44,9	155,0	157,1
14 ani	48,8	49,1	162,7	159,6
15 ani	54,4	51,5	167,8	161,1
16 ani	58,8	53,1	171,6	162,2
17 ani	61,8	54,0	173,7	162,5
18 ani	63,1	54,4	174,5	162,5

Recomandările OMS din 1993 includ printre altele următoarele obiective:
– aportul caloric să fie adecvat greutăţii recomandabile;
– distribuţia caloriilor trebuie să respecte stilul de viaţă al pacientului şi regimul insulinic prescris, indiferent dacă pacientul face 2, 3 sau 4 injecţii/zi. În tratamentul intensificat cu insulină trebuie avute în vedere cele două posibile efecte secundare nedorite: creşterea în greutate şi frecvenţa mai mare a hipoglicemiilor;
– în anumite circumstanţe, dieta trebuie ajustată: în caz de nefropatie diabetică aportul proteic trebuie să fie < 1 g/kg corp; aportul excesiv de sare (> 7 g/zi) trebuie descurajat.

(c) Dieta adultului diabetic de tip 2 cu exces ponderal. Principalul obiectiv al dietei în această formă este scăderea în greutate. Dieta va fi deci *hipocalorică*, în funcție de gradul excesului ponderal; numărul de calorii indicat va fi < 25 kcal/kg corp/zi greutate ideală. O dietă între 1 400 și 1 600 kcal este compatibilă cu o activitate profesională obișnuită și permite o scădere în greutate de 0,5 kg/săptămână.

În această formă de diabet, glucidele simple vor fi evitate cu mai mare strictețe decât în tipul 1, fiind încurajat aportul de glucide complexe. Chiar în perioada de scădere ponderală, procentul de glucide va trebui să se situeze în jur de 55%, cel de proteine în jur de 20%, iar cel de lipide în jur de 25%. Se preferă 2 mese principale și 2 gustări mici, fragmentând aportul caloric în vederea creșterii acțiunii dinamice specifice a alimentelor și deci a cheltuielilor energetice suplimentare.

În toate cazurile, scăderea în greutate ameliorează toleranța la glucoză, în timp ce câștigul în greutate scade toleranța la glucoză, datorită agravării rezistenței periferice la acțiunea insulinei.

Mulți pacienți cu tip 2 de diabet pot fi echilibrați numai prin dietă și preparate fitoterapice. Când acestea nu mai sunt suficiente, medicația orală selectivă este reprezentată de biguanide.

(d) Dieta diabeticilor adulți de tip 2 fără exces ponderal. În această formă, dieta va fi normocalorică, iar distribuția principiilor energetice cea indicată persoanelor normale (55% glucide, 15% proteine și 30% lipide). Și la acești pacienți, 90% din glucide vor fi din categoria glucidelor complexe.

Efortul fizic are un efect de scădere a rezistenței periferice la acțiunea insulinei. Din păcate, vârstele mai înaintate, precum și complicațiile macrovasculare contraindică eforturile fizice mari.

Cele mai multe cazuri necesită, la debutul bolii, dietă și tratament fitoterapic. Când acestea nu mai sunt suficiente se va adăuga medicația orală din clasa sulfonilureicelor.

TRATAMENTUL INSULINIC

Istoric. După descoperirea insulinei, în 1921, de către Paulescu și introducerea ei în clinică, în 1922, de către Collip, Banting, MacLeod și Best, principalele progrese în acest domeniu au fost: producția pe scară largă a insulinei cristaline (1930); obținerea insulinelor cu acțiune prelungită (1930–1950); producerea insulinelor înalt purificate numite și monocomponent (1970); producerea insulinelor umane (1980) obținute prin biotehnologie sau prin inginerie genetică (introducerea genei insulinei în bacteria Escherichia coli și obținerea unor cantități nelimitate a prețiosului hormon).

În ultimii ani au fost obținute pe cale semisintetică „analogi insulinici" (denumiți și „lispro"), care au o structură aminoacidică puțin diferită de cea a insulinei umane. Datorită formei lor monomerice (față de asocierea hexamerică a insulinei obișnuite) absorbția acestor insuline este mai rapidă (insuline „ultra-rapide"). Administrarea lor în perioadele de creștere glicemică mare poate readuce rapid glicemia la normal, fără riscul hipoglicemiilor tardive. Utilizarea suplimentară a dozelor de „lispro" este condiționată de testarea repetată a glicemiei.

Producerea unor forme insulinice pentru administrarea digestivă, nazală sau bronşică a insulinei nu a însemnat un progres terapeutic semnificativ.

Preparatele insulinice (tabelul XLV). • *Insulinele convenţionale* desemnează preparatele obţinute din pancreasul de porc (diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid) şi de bovine (diferă de insulina umană prin 3 aminoacizi), care posedă o purificare incompletă, motiv pentru care sunt antigenice, declanşând în organism producţia de anticorpi insulinici sau împotriva altor contaminanţi proteici (glucagon, somatostatin etc.). Aceşti anticorpi au fost incriminaţi în reacţiile de lipodistrofie la locul injecţiei, precum şi în inducerea unor complicaţii cronice. Majoritatea insulinelor animale sunt amestecuri de 70%/30% insuline bovine/porcine.

• *Insulinele monocomponent (MC)* au aceeaşi sursă şi origine, dar se obţin printr-un proces de purificare cromatografică, evitându-se, în mare măsură, apariţia anticorpilor antiinsulinici, precum şi a reacţiilor locale.

• *Insulinele umane (HM)* au structura moleculei hormonului secretat de celulele ß-pancreatice ale omului, dar sunt obţinute fie semisintetic din insulina de porc, fie prin inginerie genetică. Obţinerea insulinei umane este prima aplicare terapeutică importantă a ingineriei genetice, iar tendinţa actuală este de a renunţa complet la insulinele animale, în favoarea celor umane.

• *Farmacodinamia insulinelor* permite împărţirea diferitelor preparate în trei mari categorii: cele cu acţiune *rapidă* (de circa 8 ore), cele cu acţiune *medie* sau *intermediară* (de circa 12–14 ore), cele cu acţiune *prelungită* sau *lentă* (circa 24 ore). În figura 41 sunt redate câteva variante de asocieri insulinice. Întrucât aproape în fiecare an apar preparate insulinice noi, înainte de a le prescrie, medicul trebuie să le cunoască în detaliu.

Menţionăm că prima descriere a farmacodinamiei insulinei a fost făcută de Paulescu în lucrarea sa din 1921, care rămâne de o perfectă actualitate: *„Efectele extractului pancreatic asupra glicemiei şi glicozuriei variază cu intervalul scurs după injectare, începând imediat după administrare, atingând maximum la 2 ore şi durând circa 12 ore".*

• Din punct de vedere al *prezentării* lor, insulinele sunt distribuite în flacoane de 10 ml, având o cantitate de 40 U/ml sau 100 U/ml. La noi în ţară, oficial sunt folosite numai flacoanele cu 40 U/ml. Menţionăm două incidente (care pot deveni accidente) când, în necunoştinţă de cauză, insulinele folosite nu concordă cu tipul corespunzător de seringă: (a) se produce o *hipoglicemie* când se foloseşte o insulină cu o concentraţie de 100 U/ml, utilizând o seringă gradată pentru o cantitate de insulină de 40 U/ml. La acelaşi volum, numărul unităţilor de insulină va fi de 2,5 ori mai mare; (b) se produce *un dezechilibru metabolic cetoacidotic* când pacientul foloseşte o seringă concepută pentru insulină cu concentraţia de 100 U/ml, dar îşi administrează o insulină cu concentraţie de 40 U/ml. Doza injectată va fi de 2,5 ori mai mică decât cea prescrisă.

În fine, insulinele umane mai pot fi livrate în *cartuşe* conţinând 100 U/ml insulină, utilizabile prin dispozitivele de tip stilou (*pen*), foarte agreate de copii, adolescenţi şi tineri. Opţiunea pacienţilor pentru aceste dispozitive a devenit mai evidentă în condiţiile în care *tratamentul intensificat cu insulină* necesar obţinerii unui echilibru metabolic bun, presupune 3, 4 sau chiar mai multe injecţii de insulină/zi.

TABELUL XLV

Unele preparate insulinice folosite în practica medicală

Preparatul	*Firma producătoare*	*Începutul acțiunii (ore)*	*Maximul acțiunii (ore)*	*Durata acțiunii (ore)*
I. ***Insuline rapide***[1]				
Insulina cristalină (bovină)	Biofarm România	0,5	2–4	6–8
Actrapid MC (porcină)	Novo	0,5	2–3	6–7
Humulin-HM (umană)	Lilly	0,5	2–3	6–7
Iletin I, II (bovină, porcină)	Lilly	0,5	2–4	6–8
II. ***Insuline medii***[2]				
Semilente-MC (porcină)	Novo	1	5–7	12–16
Humulin-N (umană)	Lilly	2	6–12	18–24
Insulatard-NPH (umană)	Novo	2	6–12	18–24
III. ***Insuline lente***[3]				
Monotard-MC (porcină)	Novo	2	7–15	22
Lente-MC (porcină)	Novo	2	7–15	24
Humulin-L (umană)	Lilly	2	8–12	24
Lente Iletin I, II (porcine)	Lilly	2	8–16	24
Ultralente-MC (porcine)	Novo	3	9–36	42
IV. ***Amestecuri***[4]				
Humulin-M 1–5 (umană)	Lilly	1/2	1–9	14–18
Mixtard 1–5	Novo	1/2	2–8	24

[1] Alte insuline *rapide*: Actrapid (umană, Novo), Novolin-R (umană, Lilly)
[2] Alte insuline *medii*: NPH-Iletin I, II (porcină, Lilly), Rapitard-MC (porcină, Novo)
[3] Alte insuline *lente*: Novolin-L (umană Novo), Ultratard-HM (umană, Novo)
[4] Există 5 tipuri de amestecuri între insuline *rapide și lente* în proporții de: 10%/90%, 20%/80%, 30%/70%, 40%/60%, 50%/50%.

Căile și dispozitivele de administrare ale insulinei. Tratamentul insulinic obișnuit se face prin injecții s.c. (acul de 1–1,5 cm lungime poate fi introdus perpendicular sau oblic la 45°). Regiunile în care se pot face injecțiile sunt: peretele abdominal, periombilical, brațele (regiunea deltoidiană), coapsele și regiunile fesiere.

Calea cea mai rapidă de acțiune a insulinei este cea i.v. (timp de înjumătățire de circa 7–10 min și epuizarea efectului în 2 ore) urmată de cea i.m. (cu intrare rapidă în acțiune și cu remanență de 4 ore) și apoi de cea s.c. (intrare în acțiune

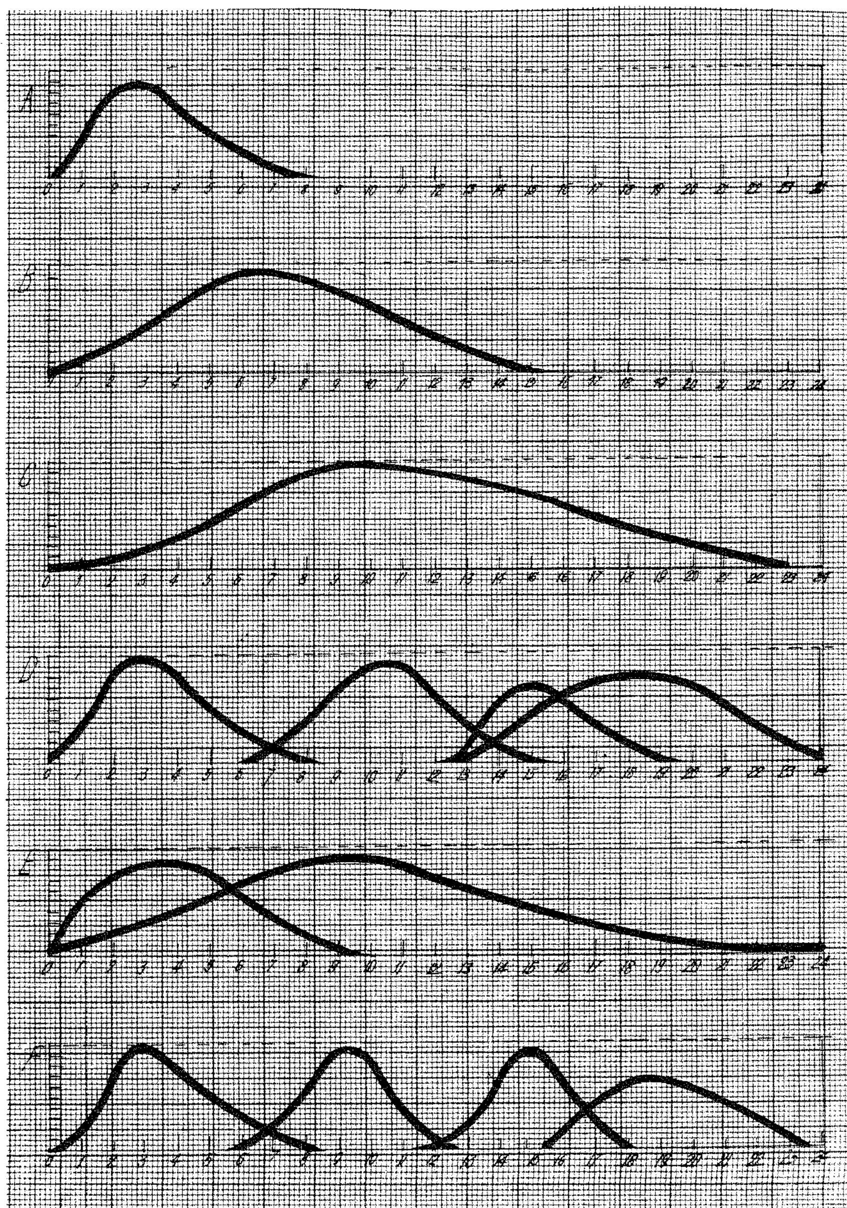


Fig. 41. – Timpul de acțiune al unor preparate insulinice: A – o singură priză de insulină rapidă; B – o singură priză de insulină medie; C – o singură priză de insulină lentă; D – două prize de insulină rapidă și o priză de insulină rapidă asociată cu o insulină medie; E – asocierea insulinei lente cu o insulină rapidă; F – patru prize de insulină rapidă.

în 30 min și epuizarea efectului în 7–8 ore). Trebuie menționat însă că singurul tip de insulină care poate fi administrat i.v. este insulina „cristalină", care se prezintă sub forma unei soluții limpezi. Insulinele medii sau lente, care se află în suspensie (sunt opalescente) nu pot fi administrate s.c. sau i.m., în nici un caz i.v.

Variantele insulino-terapice sunt numeroase: o singură injecție cu insulină ultralentă; două injecții de insuline medii; patru injecții de insuline rapide; două injecții de insuline rapide asociate seara cu a treia, cu insulină medie; asocierea în aceeași seringă a unei insuline medii cu una rapidă (ținând seama de compatibilitatea lor) etc.

Perfuzia continuă, i.v., s.c. sau intraperitoneală cu insulină este utilă în situații speciale, sub control medical strict (de exemplu, în cursul sarcinii sau în cazurile de diabet instabil).

Pompele de insulină cu regim preprogramat sau programabil nu s-au dovedit fiabile, fiind costisitoare, incomode și susceptibile la defecțiuni.

Injectarea insulinei prin *jet transcutanat* folosind dispozitive de tip „pistol" nu sunt recomandate având o eficiență variabilă, datorită grosimii diferite a pielii de la individ la individ.

Principalele informații practice privind insulino-terapia, incluse în programele de educație sunt indicate în tabelul XLVI.

TABELUL XLVI

Informații practice privind insulino-terapia

1. Insulina se păstrează la 5°C. Vara trebuie ținută la frigider (dar nu în congelator), iar iarna între ferestre.
2. Fiecare flacon are înscris pe el data expirării, care trebuie respectată.
3. În anumite condiții, insuline cu acțiune rapidă și lentă pot fi amestecate în aceeași seringă, dacă pH-ul lor este compatibil. În acest caz, se trage în seringă întâi insulina rapidă și apoi cea lentă. În prezent, există insuline premixate, cu un conținut de insulină rapidă între 10 și 50%, care sunt preferabile.
4. Locul injecției trebuie permanent schimbat cu 2–3 cm, menținându-se aceeași zonă (abdomen, coapse etc.). Când se schimbă zona, trebuie ținut seama de curba de absorbție a insulinei, specifică acesteia: cea mai rapidă, din peretele abdominal, cea mai lentă, din regiunea deltoidiană.
5. Insulinele se administrează înaintea meselor. Dacă la testare glicemia este < 120 mg/dl, pacientul poate mânca imediat, iar dacă glicemia este mai mare, masa trebuie întârziată cu 30–60 min. Când testarea nu este posibilă, insulina va fi administrată înaintea meselor astfel: cu 15–30 min pentru cele rapide, cu 45 min pentru cele intermediare și cu 60 min pentru cele lente.
6. Fiecare pacient (după vârsta de 10–12 ani) trebuie să-și facă singur injecția cu insulină. Pacientul nu trebuie să părăsească spitalul până când medicul nu asistă la modul în care pacientul își administrează insulina, fără nici un sprijin sau îndrumare.
7. Seringa „de unică folosință" poate fi utilizată de mai multe ori numai de către aceeași persoană. Seringa nu trebuie ținută sau spălată în alcool, întrucât resturile de alcool inactivează insulina de la administrarea ulterioară. Spălarea se va face cu ser fiziologic steril. Numai dopul de cauciuc al flaconului și suprafața pielii unde se face injecția se șterg cu alcool. După ștergerea pielii se așteaptă un minut până când aceasta se usucă.
8. Înainte de a trage insulina în seringă, flaconul se încălzește între palme, iar insulinele intermediare sau lente se agită pentru omogenizare. Se introduce aer în flacon, câte unități de insulină vor fi apoi extrase.
9. Injectarea trebuie făcută strict s.c., adică la 1–1,5 cm adâncime. Injectarea intradermică întârzie resorbția, în timp ce injecatarea i.m. sau i.v. (care trebuie verificată prin aspirare), precipită intrarea în acțiune a insulinei.
10. Injecatrea insulinei trebuie să fie nedureroasă. Durerea poate fi produsă de: folosirea unei insuline prea reci; ac uzat; resturi de alcool rămase în seringă sau pe piele; injectare intradermică.

Regimurile de administrare a insulinelor. (a) *Tratamentul convențional* („clasic") constă în insulino-terapia în una sau 2 prize zilnice, folosind fie insuline cu acțiune intermediară sau lentă, fie asocierea acestora cu o insulină rapidă. Variantele posibile sunt multiple: o singură injecție cu insulină lentă administrată dimineața, la ora 11 sau seara (formulă care poate fi suficientă diabeticilor vârstnici cu necesar insulinic mic); două injecții cu insulină medie, administrate dimineața și seara; trei injecții cu insuline rapide: dimineața, prânz, seara; insulină rapidă dimineața și la prânz, asociată cu o doză de insulină intermediară, seara; asocierea în aceeași injecție a unei insuline intermediare cu una rapidă, dimineața și seara etc.

Tratamentul *convențional* se baza pe folosirea unei doze fixe de insulină, adaptând programul de activitate, dieta, efortul, la modul de acțiune al insulinei folosite. Acest tip de tratament a fost adoptat în condițiile absenței posibilităților de autocontrol glicemic sau glicozuric la domiciliu. Cu un astfel de tratament în peste 70% din cazuri, oscilațiile glicemice diurne depășesc 150–200 mg, valorile rămânând cea mai mare parte a timpului peste 150 mg/dl, dar scăzând uneori sub 70 mg/dl. Hipoglicemiile sunt rare sau absente. Valorile hemoglobinei glicozilate se găsesc în perimetrul „acceptabil" sau mai ades „inacceptabil de mari". Evident, complicațiile cronice diabetice sunt destul de frecvente și proporționale cu „valorile glicemice medii".

În acest tip de tratament, circa 60–70% din doză se administrează în cursul dimineții și 40–30%, în cursul serii. Dozele folosite sunt în jur de 0,6–0,8 U/kg corp. Ele sunt modificate de către medic la controalele periodice. Evident, în momentul de față trebuie făcute eforturi medicale și financiare de introducere în practică a tratamentului intensificat cu insulină, pe care noi l-am numi mai corect *„tratamentul fiziologic cu insulină"*.

(b) *Tratamentul intensificat* cu insulină constă în individualizarea tipului și dozei de insulină, nu numai de la pacient la pacient, dar chiar și la același pacient, de la o zi la alta în funcție de fluctuațiile glicemice ocazionate de factorii hipoglicemianți sau hiperglicemianți. În acest tip de tratament, pacientul este instruit să-și determine glicemia și/sau glicozuria de 3–4 ori pe zi, adaptându-și doza de insulină la valoarea glicemică găsită. Scopul este acela al evitării creșterilor glicemice peste 180 mg/dl sau a scăderii acestora sub 70 mg/dl. Oscilațiile glicemice diurne trebuie să nu depășească 130 mg/dl. Uneori acest lucru este posibil, alteori nu. Acest tip de tratament pare a fi extrem de eficient, mai ales când se aplică de la *debutul diabetului*. Pacienții care anterior s-au adaptat de-a lungul mai multor ani la valori glicemice crescute, reușesc cu greu să suporte tratamentul intensificat cu insulină. Mai mult, acesta poate deveni *periculos* dacă diabeticul prezintă complicații cronice, întrucât o hipoglicemie severă poate ocaziona accidente cu urmări grave (hemoragii retiniene, de exemplu, la un pacient cu retinopatie proliferativă). Pentru a evita aceste situații, o condiție *sine qua non* este autocontrolul glicemic ori de câte ori este nevoie. Cum acest autocontrol este extrem de costisitor, la noi în țară, pentru moment, el nu este utilizat decât sporadic.

Indicatorul principal al eficienței tratamentului rămâne valoarea HbAlc, care trebuie să se mențină < 7%; peste această valoare, riscul complicațiilor cronice este cu atât mai mare cu cât procentul ei este mai crescut.

În tratamentul intensificat cu insulină, ceea ce variază mai mult nu este doza zilnică totală, cât mai ales fracționarea ei în mai multe prize, de mărime variabilă și plasate în perioadele hiperglicemice ale zilei.

Tratamentul intensificat cu insulină este recomandat ori de câte ori pacientul îi *înțelege* mecanismul și necesitatea, îl *acceptă* fizic și emoțional și dispune de resursele *financiare* reclamate de autocontrolul metabolic. Acest tip de tratament trebuie evitat sub vârsta de 10 ani și la pacienții peste 65 ani.

Dezavantajele tratamentului intensificat cu insulină constau în frecvența mai mare a hipoglicemiilor și tendința de creștere în greutate. La acestea trebuie adăugate injecțiile suplimentare de insulină și, mai ales, înțepăturile din deget pentru determinarea glicemiei, față de care mulți copii prezintă o adevărată fobie.

Inițierea oricărui tip de insulino-terapie se face pornind cu o doză situată în jur de 0,5 U/kg corp. Rareori necesarul este mai mic, fiind înregistrat mai ales în faza de remisie tranzitorie sau la copii sub un an; de cele mai multe ori necesarul insulinic se situează între 0,7–0,8 U/kg corp. La această doză se ajunge prin tatonare. Farmacodinamia preparatului insulinic ales trebuie verificată la fiecare pacient în parte, întrucât aceasta depinde de numeroși factori individuali: grosimea pielii, grosimea stratului adipos, nivelul metabolismului bazal, gradul și tipul de activitate fizică, tipul de reactivitate neuropsihică, integritatea sistemului de contrareglare etc. Acești factori explică de ce la doi pacienți aparent asemănători având greutate egală, necesarul aceluiași tip de insulină poate fi diferit.

Indicațiile insulinoterapiei în DZ:

– *Tipul 1 de DZ,* care apare la vârstă tânără sau la vârstă adultă. Dacă în momentul diagnosticării bolii, funcția secretorie ß-pancreatică este complet și definitiv compromisă, tratamentul insulinic va fi introdus imediat și va fi continuat tot restul vieții.

– *Tipul 1 de DZ,* diagnosticat înaintea epuizării complete a secreției ß-pancreatice, la care tratamentul oral ar mai putea fi relativ eficient câteva luni sau poate 1–2 ani. Pacienții sunt între 35–45 ani, nu prezintă exces ponderal, iar anticorpii antiinsulari sunt prezenți în ser. Introducerea la timp a insulinoterapiei poate preveni epuizarea completă a capacității secretorii ß-pancreatice.

– *Tipul 2 de DZ,* tratat mulți ani (de regulă, peste 10) cu medicația orală, care devine total sau aproape total ineficientă. Cetoacidoza nu apare, dar glicemiile sunt constant peste 200 mg/dl, la doză maximă de indicație orală. În cele mai multe din aceste cazuri, insulino-terapia este definitivă.

– *Tipul 2 de DZ,* aflat în circumstanțe speciale: decompensare datorată unei intercurențe, apariția unei tuberculoze, nevoia efectuării unei intervenții chirurgicale sau alte situații stresante. În aceste cazuri, tratamentul insulinic este necesar câteva săptămâni sau luni, de regulă până la înlăturarea cauzei dezechilibrante.

– *Tipul 2 de DZ* care prezintă contraindicații pentru medicație orală (afectare hepatică sau renală severă).

– *Sarcina* survenită la o tânără cu DZ de tip 2 sau diabetul apărut în cursul sarcinii (diabetul gestațional), necesită insulino-terapie, uneori în doze mici, de regulă, până în momentul nașterii.

Educația pacienților insulino-dependenți. *Educația* diabeticilor insulino-dependenți trebuie făcută într-o manieră *organizată* și după o tematică bine *structurată*. Întrucât acești pacienți sunt practic totdeauna internați la debutul bolii, pacientul va urma cursul de educație de 5 zile efectuat de echipa: medic-asistentă-dietetician-psiholog. În cursul acestui program, pacientul va trebui să-și însușească o serie de cunoștințe indicate în tabelul XLVII.

Un loc aparte în programul de educație este ocupat de tehnicile de *autocontrol la domiciliu*. Acest autocontrol poate fi determinarea zilnică sau de mai multe ori pe zi a glicozuriei sau a glicemiei. Prima metodă este simplă, ieftină și destul de eficientă la o persoană bine instruită. Cea de a doua este mai precisă, dar costisitoare, uneori dureroasă și, în consecință, greu acceptată de pacient.

Monitorizarea glicemiei este indispensabilă în următoarele situații: la pacienții tratați intensiv pentru evitarea hipoglicemiei; la pacienții cu neuropatie diabetică, caracterizată prin absența semnelor clinice de alertare simpato-adrenergică; la pacienții cu prag renal anormal pentru glucoză (fie prea mare, fie prea mic).

În prezent există pe piață numeroase dispozitive electronice de determinare a glicemiei folosind o picătură de sânge aplicată pe testul de culoare. Valoarea poate fi afișată direct pe micul ecran al aparatului, dar poate fi citită și pe o scală de culoare care indică cu o bună aproximație valoarea glicemică prezentă. Glucometrele moderne au capacitatea de a memora până la 250 valori glicemice, care ulterior pot fi analizate împreună cu medicul în timpul consultațiilor periodice.

În fine, pacientul diabetic va fi instruit să poată interveni în orice situație specială, apelând la cunoștințele pe care și le-a însușit în cursul programului de educație sau căpătate prin experiența anterioară proprie.

În afara controlului periodic al glicemiei și glicozuriei, pacientul va fi instruit să-și efectueze la fiecare trei luni controalele medicale prin care să poată detecta primele semne ale complicațiilor cronice. Cele mai importante sunt: determinarea anuală a microalbuminuriei, a angiografiei cu fluoresceină (sau cel puțin a examinării fundului de ochi) și variația intervalului R-R în cursul manevrei Valsalva. Inspecția zilnică a picioarelor, recomandată tuturor diabeticilor, devine imperioasă la pacienții vârstnici sau la diabeticii relativ tineri (sub 50 ani) dar cu o durată de evoluție a bolii lungă.

Educația cea mai importantă este cea care are loc la debutul bolii. Totuși, nu toți pacienții au aceeași capacitate de înțelegere a noțiunilor predate. Pe de altă parte, unii pacienți au un dezvoltat simț al autoîngrijirii, în timp ce altora acesta le lipsește cu desăvârșire.

Un rol important îl are *reeducarea* periodică, din primele șase luni de boală, întrucât în această etapă bolnavul se confruntă cu situații neprevăzute inițial. De astă dată, educarea trebuie făcută *individual* și axată pe particularitățile de viață ale pacientului și pe modul de reacție al organismului la ajustările terapeutice.

În fine, o reîmprospătare periodică a educației este obligatorie în special când tratamentul suferă modificări: schimbarea tipului de insulină, adăugarea medicației orale ajutătoare, disponibilitatea unei noi tehnici de autocontrol, apariția unor produse dietetice, lansarea iresponsabilă prin presă a unor „tehnici de vindecare a diabetului" etc.

TABELUL XLVII

Obiectivele programului de educație pentru pacienții insulino-tratați

- Cunoaşterea numelui şi tipurilor de insuline folosite
- Cunoaşterea condițiilor de păstrare a insulinelor
- Cunoaşterea tehnicii corecte de administrare a insulinei (locul injecției, adâncimea etc.) precum şi a tipurilor de seringi sau „stilouri insulinice"
- Înțelegerea variațiilor de absorbție a insulinei, precum şi a necesității rotirii locului injecției
- Efectul hiperglicemiant al consumului diferitelor alimente şi cel hipoglicemiant al efortului fizic
- Capacitatea de a recunoaşte şi trata o hipoglicemie (necesitatea de a avea asupra sa o fiolă de glucagon sau o sursă de glucide cu absorbție rapidă)
- Capacitatea de a folosi şi a interpreta corect testele pentru glicemie şi glicozurie
- Cunoaşterea modului de ajustare a insulinei în condiții speciale (efort fizic neprevăzut, răceală, intoleranță digestivă etc.), în concediu sau în timpul unei călătorii
- Păstrarea unei cărți de identificare şi avertizare, referitoare la tratamentul insulinic, şi modul cum cei din jur trebuie să acționeze în condiții de urgență

Fără o permanentă legătură între echipa de educație şi pacient nu se poate concepe o îngrijire corespunzătoare a bolii. Elementul esențial al succesului constă în *motivarea* pacientului în urmărirea atentă a programului de tratament şi a câştigării încrederii pacientului în echipa de îngrijire.

În mod obişnuit, îngrijirea pacientului diabetic trebuie să fie *ambulatorie*. Un tratament instituit în spital poate fi total necorespunzător condițiilor în care pacientul trăieşte în viața de zi cu zi.

Spitalul de zi este o excelentă formulă de evaluare periodică atât a controlului metabolic al pacientului, cât şi de efectuare periodică a *screening*-ului complicațiilor cronice specifice. Ziua petrecută în serviciul specializat acestei funcții poate fi folosită cu mare eficiență în reîmprospătarea noțiunilor de educație.

Spitalul de noapte oferă diabeticului oportunitatea efectuării unui profil glicemic complet (inclusiv la orele 3 şi 6 dimineața), necesar reevaluării tratamentului insulinic şi a obiectivelor terapeutice.

Prin natura bolii, diabetul se pretează bine la o urmărire periodică printr-un sistem *informatizat*. Baza de date a pacientului poate fi uşor actualizată şi completată cu ultimele investigații care pot fi privite în dinamică. În prezent există programe informatizate de întocmire a dietei, de aprecierea dozei de insulină sau de monitorizare a unor complicații cronice. Există, de asemenea, programe de educație asistate de calculator, antrenante, în special pentru copii, adolescenți şi tineri cu diabet insulino-dependent.

România este una dintre primele țări europene care a dezvoltat o rețea națională de informatizare a diabetului insulino-dependent.

Efectele secundare ale insulino-terapiei. Insulino-terapia poate fi urmată de unele efecte secundare locale sau generale:

• *Alergia la insulină* este întâlnită foarte rar şi numai după folosirea preparatelor convenționale. Insulinele MC sau umane au înlăturat acest efect secundar.

• *Lipodistrofia* la locul injecției se caracterizează prin remanierea țesutului adipos care include topirea lui în anumite zone (eventual cu înlocuirea prin țesut fibros), asociată uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne și rotirea permanentă a sediului injecțiilor previne această complicație. Când ea a apărut, în zonele respective nu se vor mai face injecții cu insulină, întrucât absorbția ei de la acest nivel poate fi mult îngreunată.

• *Abcesele* la locul injecției apar numai atunci când nu s-au respectat condițiile de asepsie locală, fiind favorizate de scăderea capacității de apărare antiinfecțioasă înregistrată numai la anumite cazuri.

• *„Edemul insulinic"* (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat) se înregistrează uneori după instituirea insulino-terapiei. Mecanismul său nu are o explicație satisfăcătoare. Retenția de sodiu și apă se pare că se produce printr-un mecanism mediat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron stimulat de insulino-terapie. Fenomenul este tranzitor, rareori necesitând un tratament cu diuretice.

• *„Neuropatia dureroasă"* manifestată după introducerea insulino-terapiei este și ea foarte rară și se datorește scăderii rapide a glicemiei, cu repercusiuni mai mari în țesutul nervos care este „insulino-independent". Și în acest caz fenomenul este tranzitor.

• *„Încețoșarea vederii"* poate să apară la câteva zile după începerea insulino-terapiei. Ea nu se datorează retinopatiei ci unor tulburări de refracție care însoțesc fluctuațiile glicemice mari din această perioadă. Tulburarea dispare spontan după 1–2 săptămâni.

• *„Rezistența la insulină"*, caracterizată printr-un necesar > 100 U/zi (după unii > 200 U/zi) este rară și insuficient explicată. Nu totdeauna anticorpii insulinici se găsesc mult crescuți pentru a putea explica fenomenul.

• Producția *excesivă de anticorpi* (o legare insulinică > 10%, considerată ca semnificativă pentru prezența anticorpilor) se întâlnește aproape constant la pacienții aflați pe insuline convenționale. În unele cazuri titrurile anticorpilor sunt foarte mari. O creștere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează și după utilizarea insulinelor MC sau chiar a celor umane. Efectele negative presupuse ale acestor anticorpi nu au putut fi confirmate.

• *Hipoglicemia* este principalul efect secundar al insulino-terapiei. În timp ce hipoglicemiile *ușoare* sau *medii*, cu efecte clinice variate (tabelul XLVIII) sunt acceptate ca preț pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile *severe* (comele hipoglicemice) pot fi și trebuie evitate.

Se apreciază că un diabetic nu este bine echilibrat dacă nu resimte o hipoglicemie ușoară sau medie o dată la două zile sau chiar mai des. La debutul bolii, semnele de hipoglicemie sunt puternice și destul de caracteristice. Întrucât ele pot fi dramatice la un pacient neavertizat, în programul de educație se obișnuiește a se induce în mod deliberat o hipoglicemie medie, stopată înainte de a trece în stadiul de hipoglicemie severă. Pacientul este instruit să le corecteze printr-un aport rapid de glucide (suc de fructe sau, mai bine, 3–4 bucăți de zahăr) pe care trebuie să le aibă tot timpul la îndemână. Fiola-seringă de glucagon trebuie, de asemenea, să fie disponibilă, atât pacientului cât și anturajului, care trebuie instruit să o folosească la nevoie.

TABELUL XLVIII

Clasificarea simptomelor hipoglicemiei terapeutice

Semne adrenergice	*Semne neuroglicopenice*
Stare de slăbiciune	Cefalee
Transpirații reci	Apatie
Tahicardie	Tulburări vizuale
Palpitații	Hipertonie
Tremurături	Scăderea capacității de concentrare
Nervozitate, iritabilitate	Confuzie
Furnicături în gură sau în degete	Amnezie
Senzație de foame imperioasă	Convulsii
Grețuri și vărsături	Comă

O problemă importantă este aceea a prevenirii *hipoglicemiilor nocturne,* care de multe ori survin către ora 3 noaptea. Detectarea lor trebuie făcută prin determinarea glicemiei la această oră și prin avertizarea familiei, care trebuie să sesizeze modificarea tipului de respirație, a tonusului bolnavului și mai ales a transpirațiilor care survin în aceste situații. Ele pot fi prevenite printr-o corelare mai bună între tipul și doza de insulină și aportul glucidic asigurat înainte de culcare.

Hiperglicemiile matinale. Alte trei fenomene sunt legate de regimul insulino-terapic folosit:

(a) *Fenomenul zorilor („down phenomenon")* se referă la creșterea glicemiei și a necesarului insulinic în orele de dimineață (între 4 și 8). El a fost atribuit scăderii sensibilității periferice la acțiunea insulinei, datorită hipersecreției de cortizol și/sau asocierii unei hipersecreții de STH (a cărui eliberare maximă se înregistrează în cursul nopții).

(b) *Fenomenul Somogyi* se manifestă și el printr-o hiperglicemie matinală marcată, care de astă dată reprezintă consecința unei *hipoglicemii nocturne,* nesesizată de către pacient. Reacția hiperglicemică se datorește hipersecreției hormonilor de contrareglare (în special a adrenalinei) și glicogenolizei hepatice secundare.

(c) *Subinsulinizarea* sau folosirea la masa de seară a unei insuline rapide care nu acoperă decât 6–7 ore, se manifestă și ea printr-o hiperglicemie matinală importantă. În prezent se întâlnește mai rar, întrucât doza de seară este reprezentată de o insulină medie capabilă să acopere intervalul de 12 ore, între orele 19 și 7 dimineața.

Pentru a interpreta corect o glicemie de dimineață, crescută, este nevoie de cunoașterea glicemiei de la ora 3 noaptea, precum și de valoarea glicozuriei din cursul nopții. Dacă glicemia de noapte este mare, iar glicozuria este importantă, aceasta semnifică o subinsulinizare nocturnă. O glicemie mare dimineața, cu glicemie mică la ora 3 și glicozurie absentă, înseamnă efect Somogyi. „Fenomenul Down" rămâne în discuție prin excluderea celorlalte două cauze.

În efectul Somogyi, doza de seară va fi scăzută. Fenomenul zorilor sau subinsulinizarea pot fi înlăturate printr-un supliment insulinic înainte de culcare.

Răspunsul psiho-afectiv la insulinoterapie. Acceptarea unei boli deocamdată nevindecabile, care necesită tratament injectabil zilnic şi modifică stilul de trai pentru tot restul vieţii, este extrem de dificilă mai ales când debutul afecţiunii are loc la vârste tinere. Atât pacientul cât şi familia resimt un şoc puternic atunci când un copil sau un tânăr este diagnosticat ca având diabet insulino-dependent. Ideea unui tratament care trebuie respectat riguros, spectrul complicaţiilor cronice, precum şi teama faţă de posibilele come hipoglicemice sau hiperglicemice, produc un răspuns *psiho-emoţional* variabil. La unii pacienţi predomină sentimentul de revoltă şi de neacceptare a bolii, a cărei îngrijire de multe ori o neglijează. La polul opus se găsesc pacienţii care devin preocupaţi până la obsesie de boală, trăind permanent sentimentul unor pericole neprevăzute, pe care nu le-ar putea depăşi. Plasarea pacientului pe o cale de mijloc nu este uşoară. Rolul echipei de îngrijire şi, în primul rând a medicului, este extrem de important. Pacientul trebuie să fie învăţat cum să *trăiască cu diabet* şi nu să trăiască *pentru diabet*. Întrucât în prezent, datorită autocontrolului şi tratamentului intensificat cu insulină, atât complicaţiile acute cât şi cele cronice pot fi evitate, singura variantă logică este cea care să sublinieze posibilitatea desfăşurării unei vieţi qvasi-normale şi de durată egală cu a persoanelor nediabetice.

TRATAMENTUL ORAL

Preparatele sulfonilureice. Sulfonilureicele descoperite întâmplător şi introduse în practică în 1950 reprezintă cea mai importantă clasă de antidiabetice administrate pe cale orală (tabelul XLIX).

Efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor *poate fi amplificat* de unele substanţe medicamentoase (salicilaţi, fenilbutazonă, sulfonamide, cloramfenicol, antivitamine K, allopurinol, betablocante, clofibrat, probenecid, antidepresive triciclice), sau *poate fi diminuat* de altele (barbiturice, coticosteroizi, diuretice, estrogeni, rifampicină).

Mecanismul de acţiune al preparatelor sulfonilureice este complex. Compuşii din această clasă se leagă de receptorii celulelor ß-pancreatice, influenţând canalele de K, dependente de ATP. Închiderea acestor canale produce un influx de ioni de Ca^{+2} concomitent cu depolarizarea membranei celulare şi stimularea secreţiei de insulină. Sulfonilureicele *stimulează secreţia de insulină*, crescând în acelaşi timp sensibilitatea celulei β la hiperglicemie. În mod secundar, ele pot creşte *sensibilitatea celulelor periferice* (în special a celor musculare) la acţiunea insulinei, probabil ca urmare a scăderii hiperglicemici şi a efectelor „toxice" a acesteia.

Efectele secundare ale sulfonilureicelor includ: *hipoglicemia*, care apare mai frecvent după Clorpropamid (datorită timpului său mare de acţiune) şi Glibenclamid (probabil datorită efectului hipoglicemiant şi al produşilor săi de degradare). *Câştigul excesiv în greutate* este înregistrat atunci când dieta aduce un aport caloric mai mare decât consumul. Efecte secundare *rare* sunt: erupţii cutanate, intoleranţă gastro-duodenală şi reacţii hematologice. *Hiperemia facială* după consumul de alcool, la un pacient tratat cu Clorpropamid, se întâlneşte în circa 20% din cazurile tratate cu acest produs, semnificând prezenţa unei predispoziţii genetice particulare şi, posibil, a unei forme speciale de diabet.

TABELUL XLIX

Sulfonilureice din generațiile I și II, folosite în practica medicală

Agentul sulfonilureic	*Unele preparate*	*T 1/2 limite și medie (ore)*	*Durata de acțiune (ore)*	*Doza zilnică uzuală (mg)*	*Eliminare urinară (%)**
Tolbutamida (I)	Tolbutamid, Rastinon	4–25 (7)	6–10	500–3000	100
Clorpropamida (I)	Orinaze, Dolipol-	25–60 (35)	24–72	100–500	90–95
Acetohexamida (I)	Diabinese	1–2 (1,5)	8–12	100–1 500	75
Tolazamida (I)	Diabetoral	(7)	12–18	100–1 000	95
Glibenclamida (II)	Dymelor Tolinase, Tolanase	(5)	16	2,5–15	50
Glipizida (II)	Glibenclamid	(6)	12–14	2,5–40	70
Gliclazida (II)	Daonil	6–15 (10)	6–12	80–240	60–70
Glibornurida (II)	Euglucon, Glyburide	(8)	8–12	12,5–100	65
Gliquidona (II)	Minidiab	1,5–2	5–7	15–120	5**
Glisoxepida (II)	Diamicron, Predian Gluborid, Glutril Glurenorm Prodiaban	(1,7)	8–24	2–16	80
Glimepiride (II)	Amaryl	(7)	10–12		80

* – Metabolizarea sulfonilureicelor are loc în ficat, rezultând produși inactivi eliminați urinar. Fac excepție Acetohexamida, Tolazamida și Glibornurida a căror metaboliți sunt și ei hipoglicemianți;
** – 95% se elimină pe cale biliară.

Sulfonilureicele din a doua generație (Glibenclamid, Gliclazid și Glipizid) au o eficiență ceva mai mare decât sulfonilureicele din prima generație (Tolbutamid, Clorpropamid). Diferența dintre ele constă nu atât în efectul însuși, cât mai ales doza mai mică necesară obținerii acestui efect.

Sulfonilureicele sunt *metabolizate* în ficat, dar sunt excretate, de regulă, pe cale renală. Efectul lor hipoglicemiant poate fi crescut în afectările hepatice sau renale. În circulație ele sunt legate de proteine, fiind utilizate progresiv. Aspirina și unii compuși sulfamidici pot afecta această legare, crescând efectul lor hipoglicemiant.

Sulfonilureicele se administrează cu 15–30 min înaintea meselor. În caz de toleranță digestivă scăzută vor fi administrate în timpul meselor. Clorpropamida trebuie administrată în doză unică, dimineața, înainte de micul dejun. Celelalte sulfonilureice trebuie administrate înaintea meselor, în două sau trei prize. Doza unică mare de sulfonilureice din a doua generație este considerată ca o modalitate eficientă, dar nu unanim acceptată.

După introducerea sulfonilureicelor la un pacient dezechilibrat, odată cu scăderea glicemiei, funcția ß-celulară se poate ameliora substanțial. Glicemiile scad și uneori se normalizează (fiind considerate un tip de „remisie tranzitorie"), în această situație existând pericolul hipoglicemiilor. Dozele trebuie, în această situație, scăzute.

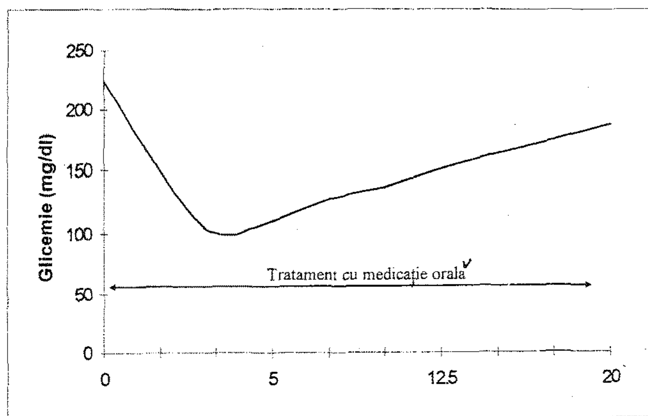
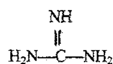
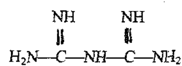


Fig. 42. – Scăderea în timp a eficienței tratamentului oral.

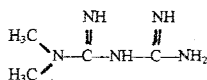
Guanidina



Biguanida
(Guanil-guanidina)



Metformin
(Dimetil-biguanida)



Buformin
(Butil-biguanida)

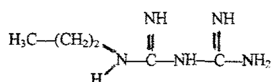


Fig. 43. – Structura preparatelor biguanidice.

Eficienţa tratamentului cu sulfonilureice scade progresiv cu durata folosirii lor (fig. 42). După 10 sau 15 ani, deseori se înregistrează „eşecul secundar" al tratamentului oral, fiind necesară introducerea insulino-terapiei. Înaintea utilizării acesteia, sulfonilureicele se pot asocia cu biguanidele, acarboza sau Fitodiab, mecanismele lor de acţiune fiind diferite.

Biguanidele. Biguanidele au fost introduse în practica medicală în anul 1957. Structura principalilor compuşi din această grupă este redată în fig. 43. Dintre acestea, cele mai folosite sunt Metforminul (Meguanul) şi Buforminul. Fenforminul (Fenetilbiguanida) a fost scos din uz datorită riscului inducerii acidozei lactice.

Mecanismul de acţiune al biguanidelor este legat nu de stimularea secreţiei de insulină, ci de creşterea acţiunii periferice a acesteia la nivelul receptorilor (şi posibil postreceptor), în special în ţesutul muscular. Creşterea utilizării glucozei de către celulele intestinale se face pe calea metabolismului neoxidativ. Producţia excesivă de lactat este preluată de ficat, servind ca substrat pentru neoglucogeneză. Biguanidele au un efect de scădere a trigliceridelor plasmatice şi a colesterolului din LDL, şi de creştere a colesterolului din HDL.

Metforminul inhibă pofta de mâncare, fiind indicat în primul rând la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu obezitate.

Scăderea glicemiei obţinută prin biguanide este mai mică decât cea înregistrată după sulfonilureice, fiind apreciată la circa 50 mg/dl. Un avantaj important este acela că ele nu induc niciodată hipoglicemie, fiind considerate medicamente *antihiperglicemice*.

Efectele secundare ale biguanidelor includ: tulburări digestive, anorexie, greaţă şi, în special, diaree. Uneori, acestea sunt tranzitorii sau dispar după scăderea dozei. Alteori, ele persistă, necesitând întreruperea tratamentului (circa 15% din cazuri). *Acidoza lactică* a fost raportată, uneori, la pacienţii prezentând un grad de insuficienţă renală cronică sau o afectare hepatică. Pentru acest motiv, administrarea lor în aceste condiţii este contraindicată.

Meguanul (500 mg/tb) sau Buforminul (50 mg/tb) se administrează imediat înaintea mesei, doza fiind împărţită în 2–3 prize zilnice. Doza de Meguan poate varia între o tabletă (500 mg) şi 6 tablete (3 000 mg). Cea de Buformin poate creşte la 200 mg/zi. Buforminul retard are 100 mg/tb, iar doza zilnică va fi de maxim 3 tablete. Absorbţia semnificativă apare la circa 2 ore de la ingerare şi, spre deosebire de sulfonilureice, nu se leagă de proteine. Nu este metabolizat în organism, iar eliminarea se face pe cale renală.

Biguanidele pot fi folosite ca monoterapie sau în asociere cu sulfonilureicele sau cu insulina.

Acarboza. Acarboza este un inhibitor al *α-glucozidazei*, enzimă ce participă în procesul de digestie intestinală a glucidelor. Ea este un pseudo-oligozaharid produs prin biotehnologie de către unele *actinomicete.* Ele inhibă prin competiţie enzimele din clasa *α-glucozidazei*, prezente în vilozităţile intestinale şi care mediază digestia polizaharidelor până la formarea de monozaharide absorbabile. Administrarea ei în doze de 150–600 mg/zi întârzie digestia şi absorbţia glucidelor, prevenind creşterile glicemice excesive post-prandiale. Curba glicemiei scade cu circa 20–30 mg/zi. Eficienţa ei este mai mare la pacienţii aflaţi pe diete bogate în glucide complexe (50–55%) din raţia calorică.

Acarboza nu stimulează secreția de insulină și nu influențează utilizarea periferică a glucozei. Ea poate fi folosită numai cu dietă, asociată cu Fitodiab sau cu tratamentul oral clasic. Poate fi utilă și la pacienții insulino-tratați. Costul său destul de mare limitează mult folosirea acarbozei.

Dintre efectele secundare menționăm: balonarea abdominală și diareea, care pot retroceda la scăderea dozei (50–100 mg/zi). În această situație, însă, eficiența dozelor este scăzută. În plus, dozele mari pot induce un sindrom de malabsorbție.

Fitodiabul. În ultimii ani există un interes crescut pentru utilizarea terapeutică a unor plante folosite de secole, în diferite țări, în tratamentul diabetului zaharat. Eficiența acestora a fost demonstrată de numeroase studii controlate.

Produsul Fitodiab reprezintă o pulbere micronică tabletată din următoarele plante indigene: afin, dud alb, păstăi uscate de fasole și mesteacăn. Principiile active sunt numai parțial cunoscute. Dintre acestea unele fac parte din clasa biguanidelor, cu a căror acțiune se aseamănă cel mai mult, întrucât nu stimulează secreția de insulină, ci crește eficiența periferică a insulinei și au un marcat efect hipolipemiant.

Fitodiabul se prezintă sub forma de tablete de 0,45 g, putând fi administrat până la o doză totală de 3 g/zi. Produsul este foarte bine tolerat, neînregistrându-se fenomene secundare. Este indicat deopotrivă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu și fără obezitate.

Efectul cel mai bun este înregistrat la pacienții nou descoperiți, în asociere cu dieta. Scăderea glicemică medie este de 60–70 mg/dl.

Datorită bogăției în substanțe antioxidante, se pare că produsul are un efect benefic de prevenire al complicațiilor cronice.

Algoritmul tratamentului DZ tip 2. După cum se observă în fig. 44, în ambele forme de DZ tip 2, cu obezitate (2/3 din cazuri) sau fără obezitate (1/3 din cazuri), tratamentul se începe prin triada: dietă, efort fizic și Fitodiab. Importanța fiecărei componente va fi explicată pacienților în cadrul programului specific de educație. Din totalul diabeticilor nou diagnosticați, cel puțin în primii 2 ani, această primă asociere permite un echilibru metabolic bun în jumătate din cazuri. La pacienții la care controlul metabolic cu această formulă este insuficient, se va adăuga tratamentului inițial, fie un compus biguanidic (în prezența excesului ponderal), fie un compus sulfonilureic (la pacienții fără exces ponderal). Chiar dacă în primii 2–5 ani controlul metabolic poate fi menținut cu unul sau altul din cele două clase medicamentoase, ulterior răspunsul terapeutic scade, necesitând asocierea lor. Prin această asociere (sulfonilureice-biguanide), perioada unui control metabolic acceptabil se mai prelungește 2–3 ani.

În general, după 10 ani de tratament oral, puțini sunt pacienții care mai răspund în mod corespunzător la tratamentul oral. Într-un studiu efectuat de noi pe 2 000 de diabetici insulino-independenți cu o vechime > de 10 ani, 77% s-au dovedit a fi într-un dezechilibru metabolic marcat, necesitând tratament substitutiv cu insulină. Întrucât cei mai mulți dintre acești pacienți au o vârstă > de 60 ani, introducerea insulinoterapiei întâmpină o mare rezistență din partea bolnavului, care de cele mai multe ori depășește capacitatea de convingere a medicului. Acesta este motivul pentru care numai o mică parte dintre acești

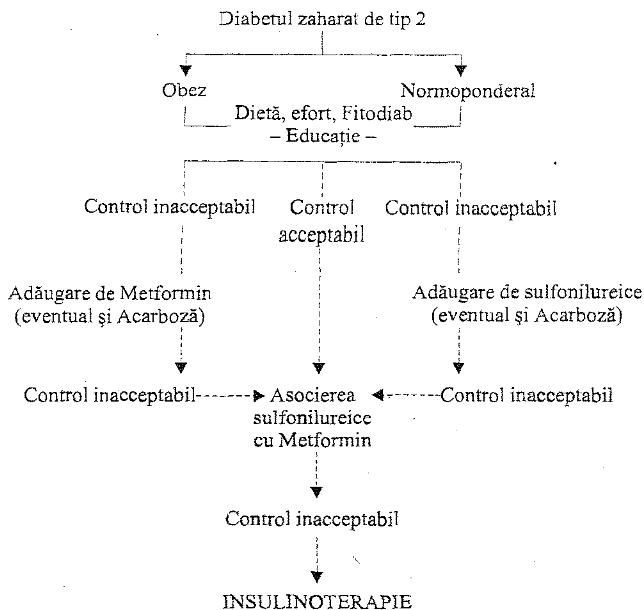


Fig. 44. – Algoritmul tratamentului DZ de tip 2

pacienți sunt transferați pe insulină, de regulă datorită unei decompensări metabolice acute. Se poate aprecia că întârzierea introducerii insulinoterapiei scurtează supraviețuirea pacienților cu DZ de tip 2 cu circa 6 ani.

Înainte de a recurge la tratamentul insulinic, mai pot fi încercate următoarele două antidiabetice orale noi, care nu fac parte din clasele menționate mai sus: Linogliridul (300–600 mg/zi), stimulator al secreției de insulină şi Midaglizolul (150–250 mg/zi), blocant α_2-adrenergic şi el stimulator al secreției de insulină.

EFORTUL FIZIC TERAPEUTIC

Bazele fiziologice. Ca şi dietoterapia, efortul fizic este un *factor terapeutic* important pentru toate formele de diabet. Din păcate, acest element terapeutic este aproape constant subestimat de către pacienți, mai ales în tipul 2 al bolii, acolo unde rolul său poate fi extrem de important, întrucât 80% dintre ei prezintă exces ponderal.

Bazele fiziologice ale efortului fizic pot fi sintetizate astfel: în repaus, 85–90% din energia necesară activității musculare bazale este asigurată de arderea acizilor grasi; în cursul efortului fizic acut, principala sursă energetică este reprezentată de glucoză. În primele 15 minute (efortul *de scurtă durată*)

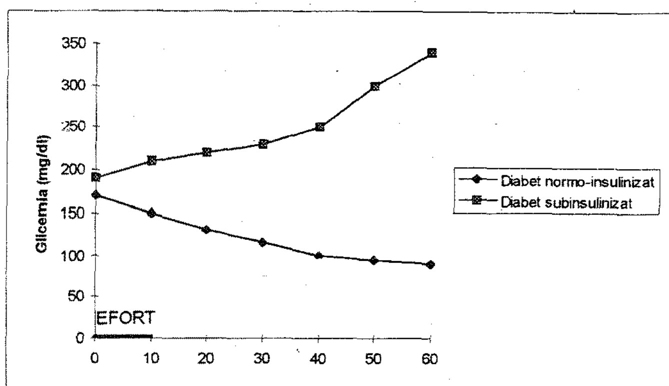


Fig. 45. – Efectul metabolic al efortului fizic în DZ de tip 1 depinde de insulinizarea pacientului.

furnizorul de glucoză este glicogenul muscular. În efortul fizic *prelungit,* 75% din necesarul energetic este asigurat prin glicogenoliza hepatică, iar 25% din neoglucogeneza hepatică. Ulterior, după 30 minute, rolul acizilor graşi ca sursă energetică devine din nou preponderent.

În ansamblu, se poate afirma că efectul efortului fizic la pacienţii diabetici poate fi dublu: (a) de *scădere a glicemiei* (ca urmare a consumului crescut în ţesutul muscular); (b) de *scădere în greutate* (ca urmare a arderii acizilor graşi, proveniţi din ţesutul adipos).

Evident, în cele 2 forme de diabet, rolul efortului fizic este diferit, întrucât obiectivele acestuia sunt diferite.

Efortul fizic în DZ de tip 1. Această formă de boală nu se însoţeşte de exces ponderal, astfel încât efortul fizic are următorele obiective: scăderea valorilor glicemice prin *creşterea consumului de glucoză* în ţesuturile periferice, în special în perioadele hiperglicemice, înregistrate, de regulă, postprandial; creşterea *metabolismului oxidativ al glucozei* în ţesutul muscular; ameliorarea *capacităţii de efort* prin creşterea performanţelor musculare; ameliorarea *tonusului sistemului nervos* şi a *stabilităţii neuropsihice.*

Îndeplinirea acestor obiective, însă, depinde în mod esenţial de o *insulinizare* corespunzătoare. Efectuarea efortului fizic într-o perioadă de activitate insulinică mare se însoţeşte constant de o *scădere glicemică* marcantă. Ea se obţine prin 2 mecanisme: creşterea *absorbţiei* insulinei din ţesutul s.c. (prin activare hemodinamică), asociată creşterii *sensibilităţii* ţesuturilor periferice (în special a celulei musculare) la acţiunea insulinei. Acest din urmă efect este mediat de modificări funcţionale la nivelul receptorilor insulinici şi a transportorilor intracelulari de glucoză.

Datele noastre (fig. 45) demonstrează că un efort fizic de 10 minute (75 watt, pe bicicleta ergometrică) induce în 60 min o scădere glicemică > 100 mg/dl. Evident, dacă glicemia de pornire a fost mică (< 120 mg/dl) riscul *hipoglicemiei* este iminent.

La pacienții *subinsulinizați*, care se află în dezechilibru metabolic important (glicemie > 250 mg/dl, eventual prezența corpilor cetonici), efortul fizic are un efect contrar, de accentuare a hiperglicemiei și chiar de inducere a unei cetoacidoze. Cauza este evidentă: prevalența efectului hiperglicemiant și cetogenetic al hormonilor de stres, care devine pregnant la un pacient cu un aport insulinic suboptimal. Acesta este motivul pentru care, la un diabetic insulino-dependent *dezechilibrat*, efortul fizic este temporar *contraindicat*.

În general, echilibrul metabolic al pacienților cu diabet de tip 1, care efectuează în mod regulat și sistematic un efort fizic important (bicicletă, tenis, înot, alergare etc.) este semnificativ mai bun decât a celor care nu efectuează un astfel de program. Trebuie subliniat că la pacienții diabetici tineri, fără complicații cronice, sunt permise aproape toate tipurile de sport, cu excepția alpinismului, a înotului subacvatic sau a altor sporturi care pot pune pacientul în situația de a nu putea acționa în cazul survenirii unei hipoglicemii.

Efortul fizic este indicat tuturor diabeticilor tineri insulino-dependenți fără *complicații cronice majore* (hipertensiune arterială, retinopatie proliferativă, nefropatie sau neuropatie clinică etc.). El reprezintă un mijloc important de prevenire a instalării acestora. Prezența lor, însă, trebuie să conducă la o limitare a eforturilor fizice mari și, uneori, chiar și a celor medii.

Efortul fizic în DZ de tip 2. O caracteristică a pacienților diabetici insulino-independenți este *sedentarismul*. De cele mai multe ori, acesta se datorează excesului ponderal sau asocierii bolii artrozice, caracteristice vârstei înaintate. Ulterior se adaugă complicațiile micro- și macroangiopatice specifice, situație în care efortul fizic terapeutic este *riscant*.

Un efort bine tolerat este cel care nu se însoțește de dispnee, nu induce o creștere a tensiunii arteriale > 170/100 mmHg, menține ritmul cardiac < 100/min și nu modifică traseul ECG.

Când vârsta este înaintată (peste 60 de ani), iar datorită complicațiilor cronice toleranța la efort mică, activitatea fizică va trebui limitată la plimbări zilnice în aer liber. La diabeticii sub 60 de ani și fără complicații cronice majore, efortul fizic chiar moderat (mers alert, urcat de scări, bicicletă, gimnastică) are un efect terapeutic remarcabil.

TRATAMENTE DE EXCEPȚIE ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DZ

Transplantul de pancreas. Primul transplant de pancreas a avut loc în 1966. Ulterior numărul acestora a crescut la mai multe zeci, unele cu rezultate bune sau foarte bune (normalizarea metabolismului glucidic), altele cu rezultate mai slabe (datorită rejectării grefelor). Întrucât, însă, numărul total al intervențiilor nu depășește probabil câteva sute, rezultă că această abordare terapeutică extrem de costisitoare nu este de viitor.

Intervenția clasică a transplantului pancreatic se efectuează pacienților cu insuficiență renală cronică, situație în care se realizează transplantul dublu, de rinichi și pancreas.

Disponibilitatea limitată a materialului de transplantat, asociată cu riscul unei operații laborioase, urmate de un tratament imuno-supresor îndelungat,

susţine ideea că transplantul pancreatic rămâne un domeniu de cercetare sau o soluţie ocazională, dar nu o metodă aplicabilă pe scară largă.

Transplantul de celule ß-pancreatice. Dificultăţile tehnice majore ale transplantului pancreatic total sau parţial a condus la ideea realizării unui transplant de celule ß-pancreatice, obţinute din pancreasul de făt, cultivate şi multiplicate în mediu artificial. Întrucât un transplant eficient (făcut de obicei în vena portă, dar posibil şi subcutanat sau submuscular) necesită circa 60 000 celule, obţinerea acestora devine problematică. În plus, durata lor de supravieţuire este destul de limitată, necesitând tratament imuno-supresor, cu efectele secundare pe care le presupune.

Pancreasul artificial. În prezent se află în faza promoţională *„pancreasul artificial"* miniaturizat, implantabil subcutanat. Rezolvarea unor probleme tehnice a întârziat mult introducerea lui în practică. În linii mari, acest dispozitiv cuprinde: un senzor cu ajutorul căruia glicemia este monitorizată continuu; un rezervor de insulină şi altul de glucoză; bateria care acţionează sistemul. Evident, pancreasul artificial are o durată limitată de funcţionare, necesitând înlocuirea lui periodică.

Pancreasul bio-artificial. Această modalitate terapeutică combină sistemul pancreasului artificial cu celulele ß-pancreatice cultivate. Acest sistem poate fi *vascular* (conectat între o arteră şi o venă) sau *extravascular.* Sistemul se bazează pe introducerea celulelor ß-pancreatice izolate şi cultivate, în membrane artificale biocompatibile, având pori de dimensiuni care să permită trecerea uşoară a glucozei şi a insulinei, dar să împiedice trecerea moleculelor mai mari, în special a limfocitelor T şi a anticorpilor antiinsulari. Dispozitivul este construit pentru a fi implantat subcutanat. Rezultatele la animal sunt încurajatoare. Totuşi, sistemul este susceptibil la disfuncţionalităţi imprevizibile. Cu toate acestea, progresele viitoare ar putea conduce la dezvoltarea unui pancreas bioartificial eficient care nu poate fi decât foarte costisitor.

TRATAMENTE DE PREVENIRE A DZ

Prevenirea DZ de tip 2 este cu siguranţă posibilă în unele cazuri prin următoarele metode: controlul greutăţii, creşterea activităţii fizice, dieta bogată în fibre şi săracă în lipide. Cu perspectivă *incertă* este abordarea farmacologică a prevenţiei DZ folosind substanţe ce cresc sensibilitatea periferică la insulină. Dintre acestea menţionăm *Troglitazonul* sau *Fitodiabul*, produs natural, care pare a acţiona în acelaşi mod.

Prevenţia primară a DZ de tip 1 s-a încercat prin multe modalităţi: *insulinoterapia preventivă* (administrată oral, nazal sau în injecţii s.c. în doză mică). Cum predictibilitatea DZ de tip 1 prin prezenţa markerilor genetici este încă destul de relativă, riscul major constă în tratarea cu insulină a unor persoane care nu ar fi făcut niciodată boala.

Nicotinamida (o vitamină din grupul B, numită şi vitamina B_3) este un compus natural care, administrat perioade lungi de timp, pare a fi capabil să prevină instalarea DZ de tip 1, la subiecţii predispuşi pentru această boală.

Tratamentul DZ de tip 1, deja declanşat, dar aflat în fază subclinică reprezintă un domeniu de mare interes. Cunoaşterea mecanismului autoimun

implicat în distrucția ß-celulară a născut ideea interferării lui pe cale farmacologică. În acest sens s-au folosit *imuno-supresoarele* (Azatioprina, Ciclosporina, Glucocorticosteroizi, Ciamexon etc.) sau *imuno-regulatoare* (Levamisol, Dapsone), fără ca entuziasmul pripit al unor cercetători să poată fi confirmat. S-a putut, curând, constata că intervenția *imună nespecifică*, pentru un proces autoimun *localizat* în aparatul insulino-secretor, este grevat în timp de efecte sistemice secundare nedorite.

Aceeaşi lipsă de rezultat a fost notată prin folosirea altor intervenții de natură imună: administrarea serului antilimfocitar, Interferonul, gamaglobulinele, vaccinul BCG sau plasmafereza.

TRATAMENTUL BALNEOCLIMATERIC ÎN DZ

În afara efectului reconfortant *nespecific* pe care orice cură balneară îl presupune prin scoaterea individului din mediul stresant în care se află, două sunt efectele *specifice* ale curei balneare la pacienții diabetici:

(a) Efectul *discret hipoglicemiant* al unor ape sulfuroase, bicarbonatate sau clorurate din unele stațiuni balneare precum Bodoc, Malnaş, Lipova, Borsec, Poiana Negrii şi Broşteni. Cura internă zilnică constă în consumul prin înghițituri mici a 100–200 ml de apă minerală luată direct din izvor.

(b) Efectele favorabile ale băilor carbogazoase *în cura externă* sau a mofetelor în tratamentul unor complicații cronice ale diabetului: neuropatia şi arteriopatia diabetică.

Efectele favorabile obținute atât asupra echilibrului metabolic diabetic, cât şi asupra complicațiilor cronice îl au *kinetoterapia,* precum şi unele proceduri fizioterapice: *ionizări* ale membrelor inferioare cu vitamina B_1 şi Xilină, magnetoterapia, curenții diadinamici sau curenții interferențiali.

9. PROBLEMELE SOCIALE ALE DIABETICULUI

Permisul de conducere auto. Diabeticul, atât cel insulino-independent, cât şi cel insulino-dependent, fără complicații cronice severe (retinopatie cu afectarea vederii, în primul rând) pot obține permis de conducere auto, pentru uzul personal. Profesiunea de şofer, însă, în special pentru autovehicule grele, de orice fel, este interzisă. Când boala apare la un şofer profesionist folosind maşini sau utilaje grele, se impune schimbarea profilului de muncă.

Şcolarizarea şi profesia. Nici o instituție de învățământ sau cercetare nu sunt interzise pacientului diabetic. Totuşi, în orientarea profesională a copilului, adolescentului sau a tânărului diabetic, aceştia vor fi orientați către profesii intelectuale sau care nu presupun o activitate fizică foarte mare sau un program de lucru impredictibil (militari de profesie, de exemplu). Vor fi evitate numai profesiile legate de siguranța circulației sau cele în care, în caz de hipoglicemie, există riscul unor accidente de muncă.

Aportul recomandat de vitamine

Vârsta	*Vit. A (UI)*	*Vit. D (UI)*	*Vit. E (UI)*	*Vit. C mg*	*Acid folic µg*	*Vit. B_{12} µg*	*Niacina mg*	*Vit. B_2 mg*	*Vit. B_1 mg*	*Vit. B_6 mg*
Copii										
0–1 an	1500	400	5	35	100	1,5	7	0,5	0,4	0,3
1–2	2000	400	10	40	100	2	8	0,6	0,6	0,5
2–3	2000	400	10	40	200	2,5	8	0,7	0,6	0,6
3–4	2500	400	10	40	200	3	9	0,8	0,7	0,7
4–6	2500	400	10	40	200	4	11	0,9	0,8	0,9
6–8	3500	400	15	40	200	4	13	1,1	1,0	1,0
8–10	3500	400	15	40	300	5	15	1,2	1,1	1,2
Bărbați										
10–12	4500	400	20	40	400	5	17	1,8	1,3	1,4
12–14	5000	400	20	45	400	5	18	1,4	1,4	1,6
14–18	5000	400	25	55	400	5	20	1,5	1,5	1,8
18–22	5000	400	25	60	400	5	18	1,6	1,4	2,0
22–35	5000	400	30	60	400	5	18	1,7	1,4	2,0
35–55	5000	400	40	60	400	5	17	1,7	1,3	2,0
55–75+	5000	400	30	60	400	6	14	1,7	1,2	2,0
Femei										
10–12	4500	400	20	40	400	5	15	1,3	1,1	1,4
12–14	5000	400	20	45	400	5	15	1,4	1,2	1,6
14–16	5000	400	25	50	400	5	16	1,4	1,2	1,8
16–18	5000	400	25	50	400	5	15	1,5	1,2	2,0
18–22	5000	400	25	55	400	5	13	1,5	1,0	2,0
22–35	5000	400	25	55	400	5	13	1,5	1,0	2,0
35–55	5000	400	25	55	400	5	13	1,5	1,0	2,0
55–75+	5000	400	25	55	400	6	13	1,5	1,0	2,0
Sarcină	6000	400	30	60	800	8	15	1,8	+1,0	2,5
Lactație	8000	400	30	60	500	6	20	2,0	+0,5	2,5

CAPITOLUL XXXIV

SINDROMUL X METABOLIC

Conf. dr. C-TIN IONESCU – TÎRGOVIŞTE

În 1988, Reaven a introdus în nomenclatura medicală termenul de sindrom X, pentru a defini prezenţa la aceeaşi persoană a unui grup de factori de risc cardiovascular incluzând *obezitatea, diabetul, dislipidemia şi hipertensiunea arterială.* Asocierea a fost cunoscută şi bine descrisă în deceniul al 6-lea de şcoala medicală de la Cluj.

În ultimii ani, la asocierea clasică menţionată au mai fost adăugate *hiperuricemia, hiperfibrinemia şi creşterea inhibitorului activatorului de plasminogen.* Factorul patogenetic comun al tuturor acestor tulburări se consideră a fi *rezistenţa periferică crescută* la acţiunea insulinei şi consecinţa lui firească, *hiperinsulinismul.* În acest fel, sindromul a căpătat un contur fiziopatologic mai precis (fig.1 şi tabelul I).

TABELUL I

Componentele sindromului X metabolic

Tulburările componente
- obezitatea abdominală (androidă)
- dislipidemia (trigliceride crescute, HDL scăzut, LDL crescut)
- toleranţa alterată la glucoză
- hipertensiunea arterială
- hiperuricemia
- hiperfibrinemia
- creşterea inhibitorului activatorului de plasminogen

Cauza comună probabilă.
– rezistența periferică crescută la acțiunea insulinei

Veriga etiopatogenetică
– hiperinsulinismul

Consecința patologică
– boala coronariană și cerebro-vasculară

Obezitatea abdominală. Inițial, în componența sindromului a fost menționată obezitatea, definită printr-un exces ponderal > 20% peste greutatea recomandabilă. Ulterior, s-a constatat că tulburările metabolice, întâlnite în sindromul X, caracterizează o anumită formă de obezitate denumită „abdominală“, „viscerală“ ori „androidă“, în care dispoziția paniculului adipos

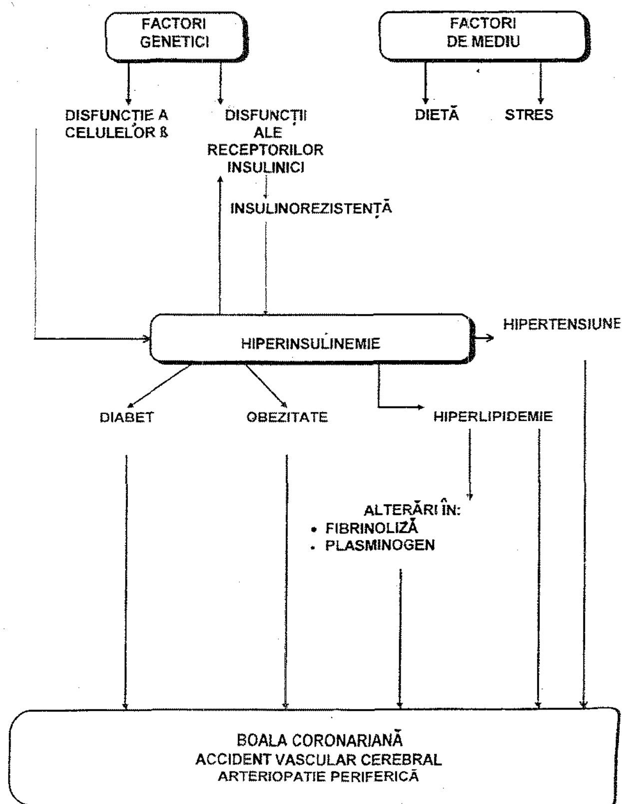


Fig. 1. – Redarea schematică a interrelațiilor fiziopatologice din sindromul X metabolic.

se face mai ales în regiunea abdominală şi a trunchiului. Cea de a două formă de obezitate, denumită „ginoidă" se caracterizează prin dispoziţia ţesutului adipos mai ales subcutanat sau la nivelul şoldurilor.

Distincţia dintre cele două forme de obezitate este simplă: se calculează raportul talie/şold (RTS) (Waist-Hip Ratio sau WHR), împărţind numărul de centimetri ai circumferinţei abdomenului (măsurat la nivelul ombilicului) la cei măsuraţi la nivelul şoldurilor.

În populaţia generală, raportul talie/şold (RTS) este cuprins pentru 90% din cazuri între 0,65 şi 0,85 pentru femei şi între 0,85 si 0,95 pentru bărbaţi. Obezitatea abdominală se defineşte printr-un RTS >0,80 la femei şi >0,95 la bărbaţi.

Acest tip de obezitate se asociază cu un *clearance metabolic al insulinei scăzut*. Nu se ştie în ce măsură excesul ponderal este *cauza* hiperinsulinismului sau *consecinţa* lui. Ambele variante sunt posibile. Dacă prima tulburare constă în rezistenţa periferică crescută a ţesuturilor la acţiunea insulinei, urmată de un *hiperinsulinism compensator*, aceasta ar putea avea drept consecinţă o accentuare a lipogenezei din ţesutul adipos. Întrucât însă, insulina este secretată în vena portă, urmând calea ficat → circulaţie generală posthepatică, dispoziţia preferenţială a ţesutului adipos nu poate fi explicată printr-o creştere a insulinemiei în aceste zone. Cauza obezităţii androide ar putea fi legată de o sensibilitate crescută a receptorilor insulinici din teritoriul abdominal şi toracic. Pentru această interpretare ar pleda *componenta plurigenetică* a sindromului X. Totuşi, în afara factorului genetic, un rol important în inducerea oricărei obezităţi este reprezentat de *aportul energetic* mai mare decât consumul obişnuit. Pe subiecţi voluntari s-a putut constata, că o creştere deliberată a aportului energetic, fără o activitate fizică suplimentară, se însoţeşte de câştig în greutate, de rezistenţă periferică crescută şi de hiperinsulinism. Dimpotrivă, scăderea în greutate are un efect invers.

Riscul cardiovascular mai mare la bărbaţi, decât la femei, a fost recent corelat cu dispoziţia diferită a ţesutului adipos la aceştia, faţă de femei.

Toleranţa alterată la glucoză. *În fazele iniţiale* ale sindromului X, *toleranta la glucoză poate fi normală.* Rezistenţa periferică crescută la acţiunea insulinei este, în această primă etapă, „compensată" printr-o secreţie crescută de insulină, tradusă printr-un *hiperinsulinism.* Dacă pancreasul pacientului are o rezervă funcţională bună, acest hiperinsulinism va „învinge" rezistenţa periferică, menţinând un timp o toleranţă normală la glucoză. *„Decompensarea" toleranţei la glucoză poate fi determinată de creşterea suplimentară a rezistenţei periferice la acţiunea insulinei,* indusă, de exemplu, de un câştig suplimentar în greutate sau de o creştere a lipidelor plasmatice. Aceeaşi decompensare va fi înregistrată la pacienţii care se nasc cu o capacitate secretorie insulinică scăzută, dar suficientă menţinerii glicemiei în limite normale, atâta timp cât rezistenţa periferică la acţiunea insulinei este normală. În această situaţie, o creştere a rezistenţei periferice, prin intervenţia unui factor de mediu, va duce rapid la o creştere glicemică semnificativă.

De menţionat că între rezistenţa periferică crescută la acţiunea insulinei, hiperinsulinism şi toleranţa alterată la glucoză se stabileşte un cerc vicios capabil să menţină şi să amplifice tulburările, care în final vor duce la diabetul *zaharat clinic manifest.* Dimpotrivă, o întrerupere a cercului vicios (scăderea rezistenţei

periferice la acțiunea insulinei printr-o scădere în greutate) poate evita evoluția unei tolerante alterate la glucoză către diabet, putându-se înregistra chiar o normalizare a ei.

Dislipidemia. Hiperinsulinismul endogen se însoțește de un *hiperinsulinism portal*, și în consecință, de o creștere a sintezei hepatice de VLDL, stimulate de insulină. Aceste particule lipoproteice vehiculează în primul rând *trigliceridele endogene*, explicând frecvența mare a tipurilor de dislipidemie în care hipertrigliceridemia ocupă un loc important (tipurile IIb, III, IV și V).

Un al doilea mecanism dislipidemiant este legat de încetinirea și înlăturarea din circulație a particulelor de VLDL. Testul de încărcare lipidică indică o întârziere a *clearance*-ului lipidelor circulante. Întrucât fracțiunea HDL provine din catabolismul VLDL, valoarea colesterolului din HDL va fi scăzută. Asocierea hiper-VLDL și hipo-HDL are potențialul aterogen cel mai marcat.

Creșterea lipidelor plasmatice constituie la rândul său un factor de creștere a rezistenței periferice la acțiunea insulinei, promovând cercul vicios prin care hiperinsulinismul inițial (nesancționat terapeutic) se autoîntreține și se amplifică.

Frecvența dislipidemiilor în populația adultă a țării noastre este de circa 20%. La pacienții diabetici sau la cei obezi, ele se întâlnesc în procente variind între 30 si 80% din cazuri.

Hipertensiunea arterială. Asocierea HTA sindromului X este bine fundamentată epidemiologic. De regulă, din punct de vedere temporal, ea se adaugă mai tardiv la celelalte componente ale sindromului.

Din punct de vedere cronologic, apariția HTA ar putea fi explicată patogenetic prin efectul de *stimulare simpatică realizată de hiperinsulinism*. La persoanele predispuse genetic, creșterea tonusului simpatic indusă de hiperinsulinism ar putea fi suficient de mare pentru o accentuare a rezistenței vasculare periferice caracteristice HTA. O a doua explicație ar fi legată de *retenția crescută de sodiu, indusă de hiperinsulinism, prin stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.*

Hiperuricemia. Hiperuricemia este tulburarea metabolică asociată frecvent cu hipertrigliceridemie, DZ, obezitate, hipertensiune și consum crescut de alcool. Ea se definește ca o valoare mai mare cu >2DS față de media populației investigate. Limita superioară a normalului pentru femei (6 mg/dl) este mai mică decât cea pentru bărbați (7 mg/dl). Definită astfel, hiperuricemia se întâlnește în 10% din populația țării noastre.

Mecanismul prin care hiperinsulinismul poate induce o creștere a producției acidului uric (asociată eventual cu o scădere a eliminării sale) nu se cunoaște cu precizie. Întrucât însă, valorile crescute ale acidului uric întâlnite în obezitate, diabet sau dislipidemii revin către normal prin înlăturarea acestor tulburări, sugerează că *hiperinsulinismul joacă un rol important în inducerea lui.*

Fibrinogenul plasmatic. Valori semnificativ crescute (>350 mg/dl) ale fibrinogenului plasmatic au fost raportate la pacienții cu microangiopatie diabetică (retinopatie si nefropatie). Există, în prezent, numeroase date care susțin că *fibrinogenul poate fi inclus printre factorii de risc vascular*. El nu este numai un simplu *marker* al alterărilor vasculare, ci un puternic activator al proceselor care duc în timp la stenoze vasculare și la formare de trombus. Factorii trombogenetici, legați de hiperfibrinemie, devin din ce în ce mai activi odată cu progresia în vârstă, fiind potențați de LDL crescut.

Hiperfibrinoliza. Sistemul fibrinolitic este un mecanism fiziologic de apărare împotriva trombozei. El permite ca odată hemostaza realizată, să producă liza cheagului de fibrină, transformând produşii săi insolubili în produşi solubili. În această reacţie participă *plasmina*. Această enzimă provine din precursorul său, *plasminogenul*, după activarea lui de către un activator tisular *(t-PA-tissular plasma activator)* prezent în endoteliul vascular. La rândul său, t-PA este susceptibil a fi inactivat de inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI 1 – *plasminogen activator inhibitor*). În consecinţă, PAI 1 este un puternic inhibitor al fibrinolizei. Activitatea lui crescută poate duce la acumularea intravasculară de fibrină, favorizând tromboza. PAI 1 este şi el sintetizat de către celulele endoteliale şi de către hepatocite. În hepatocite, sinteza PAI 1 este activată de insulină. În condiţii de hiperinsulinism, creşterea concentraţiei portale de insulină induce o stimulare excesivă a sintezei de PAI 1, ducând la creşterea concentraţiei plasmatice a acestui inhibitor al fibrinolizei.

Insulinorezistenţa si hiperinsulinismul. Insulinorezistenţa poate fi definită ca o scădere a eficacităţii insulinei, tradusă printr-o diminuare a utilizării glucozei de către ţesuturile periferice, în special de către muşchiul scheletic. Această tulburare se întâlneşte aproape constant în tipul 2 de diabet şi destul de frecvent şi în tipul 1 al bolii. Mecanismul său de producere este incomplet cunoscut şi poate fi variabil de la o tulburare la alta. *Defectul poate fi localizat la nivelul receptorior insulinici, sau în lanţul de evenimente post-receptor,* cele care realizează sistemul intracelular de semnalizare. În ultima vreme s-au adus dovezi că de multe ori *insulinorezistenţa se datoreşte scăderii activităţii glicogensintetazei prezente în muşchi,* enzimă ce mediază refacerea rezervelor de glicogen, pe seama glucozei circulante. Activitatea scăzută a acestei enzime va duce la scăderea încorporării glucozei în glicogenul muscular (principalul consumator al glucozei) şi, în consecinţă, la apariţia hiperglicemiei. La rândul său, aceasta va avea *două consecinţe majore:*

(a) *Stimularea celulelor B-pancreatice* care vor produce o cantitate mai mare de insulină, în vederea restabilirii normoglicemiei;

(b) *Datorită consumului scăzut de glucoză în muşchi, în prezenţa unei insulinemii crescute, glucoza va forţa alte căi alternative de metabolizare.* Dintre acestea unele au fost menţionate: hiperproducţia de sorbitol şi fructoză pe calea poliol (a cărei activitate creşte de la 5% la 20–25%); creşterea sintezei hepatice de VLDL şi trigliceride; activarea proceselor de glicozilare enzimatică şi neenzimatică a proteinelor; creşterea lipogenezei în ţesutul adipos şi accentuarea obezităţii; stimularea sistemului nervos simpatic şi creşterea tonusului vascular periferic.

Mecanismul insulinorezistenţei a fost mai bine studiat la pacienţii diabetici unde tulburarea are loc la nivelul celulei hepatice sau în ţesuturile periferice.

Hiperinsulinismul hepatic indus de rezistenţa periferică crescută va avea drept rezultat stimularea neoglucogenezei, manifestată prin hiperglicemia matinală înregistrată la mulţi pacienţi cu DZ de tip 2.

Rezistenţa periferică (din ţesuturile muscular şi adipos) a fost iniţial presupus a exista la nivelul receptorilor insulinici. Întrucât însă s-a constatat că efectul insulinic maxim se obţine la o ocupare a receptorilor de numai 25%, acest mecanism a fost pus la îndoială. O altă explicaţie este aceea a scăderii numărului transportorilor de glucoză din muşchi (GLUT 4), care împiedică pătrunderea

glucozei în celula musculară. Tulburarea prezentă la unele animale diabetice, a putut fi evidențiată și la om. Cea mai probabilă tulburare este cea deja menționată, și anume scăderea glicogensintetazei musculare. Studiile utilizând clampul euglicemic, cuplat cu calorimetria indirectă, au putut evidenția o scădere a sintezei de glicogen la pacienții diabetici. De menționat că glicogensintetaza este reglată printr-un mecanism covalent printr-o cascadă de fosforilări și defosforilări, reglate la rândul lor de kinaze si fosfataze specifice *dependente de insulină*. Această reglare covalentă dependentă de insulină ar putea fi prima tulburare în multe forme de diabet. Ea a putut fi pusă în evidență în stadiile precoce ale bolii, chiar la indivizi normoglicemici sau la rudele de gradul I ale pacienților diabetici de tip 2.

Un mecansim suplimentar de rezistență la insulină, activ în DZ de tip 2, este *scăderea oxidării glucozei*, proces dependent de piruvat dehidrogenază, enzimă inhibată de concentrațiile i.c. crescute de NADH și acetil-CoA, care va avea un efect de inhibare a utilizării musculare a glucozei.

Pentru ca insulinorezistența să se însoțească de alterarea toleranței la glucoză este nevoie ca la ea să se asocieze o rezervă funcțională pancreatică scăzută (fie determinată genetic, fie câștigată în cursul vieții).

După ce, datorită insulinorezistenței necompensate sau decompensate, se instalează *hiperglicemia cronică*, aceasta va introduce un cerc vicios suplimentar, susținut de ipoteza *glucotoxicității*: scăderea sensibilității celulelor B-pancreatice la stimulul său fiziologic reprezentat de glucoză. Datorită acestei tulburări, secreția insulinei va fi *întârziată* față de creșterea glicemică. La celălalt pol, hiposensibilitatea celulelor periferice la acțiunea insulinei, va induce la o întârziere a captării glucozei, alterând în acest fel, paralelismul existent în mod fiziologic între glicemie și insulinemie.

Metode de apreciere a insulinorezistenței. Se știe ca insulina își exercită efectul său hipoglicemiant prin 3 mecanisme principale: (1) blochează *producția hepatică de glucoză* în primul rând prin inhibarea neoglucogenezei; (2) favorizează *captarea hepatică a glucozei* și (3) stimulează *captarea glucozei de către țesuturile periferice* insulino-dependente, în special în mușchii scheletici.

Unele metode de determinare a insulinorezistenței se găsesc descrise în capitolul DZ. Aici vor fi făcute numai câteva remarci suplimentare:

– *Raportul glicemie (mg/dl) / insulinemie (μU/ml), determinat à jeune,* este situat la persoanele normale între 6 și 5. Cu cât rezistența la insulină crește, cu atât raportul scade, apropiindu-se uneori de unitate. Informația obținută astfel este numai parțial utilă, întrucât nu furnizează nici o relație privind „sediul" sau „tipul" de insulinorezistență prezent.

Când se interpretează valoarea insulinemiei plasmatice trebuie avut în vedere reacția încrucișată pe care insulina o are în cursul unei determinări, cu proinsulina. În unele forme de diabet, secreția acesteia pare a fi semnificativ crescută. În mod normal, procentul de proinsulină din circulație este mai mic de 3% din legarea insulinei. O creștere de până la 20-25% a fost raportată în unele cazuri. În această situație, o valoare crescută a „insulinemiei plasmatice" nu exprimă un hiperinsulinism real, fiind vorba de un „pseudo-hiperinsulinism";

– *Testul de toleranță la insulină (0,1 U insulină/kg corp)* se găsește descris în capitolul DZ.

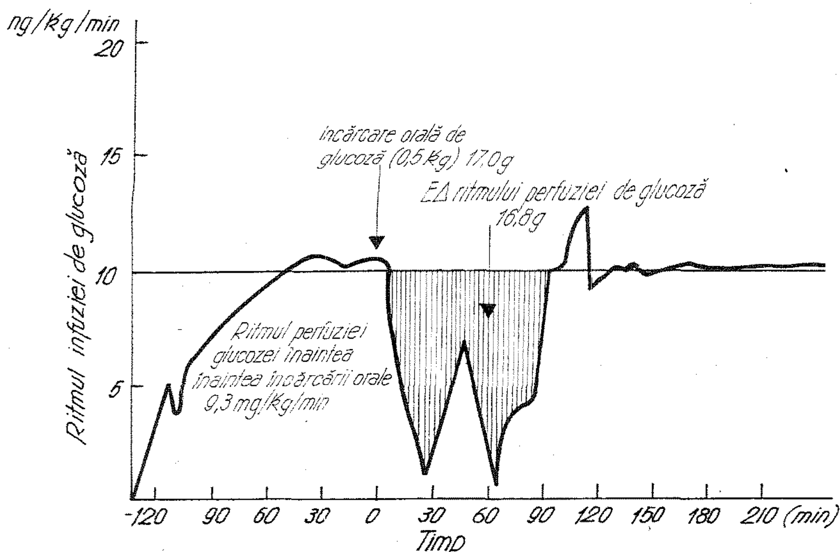


Fig. 2. – Clampul hiperinsulinemic euglicemic cu încărcare orală de glucoză.
După un post de noapte, insulina a fost perfuzată la un ritm constant (2,24 mU/kg/min) pentru a obține o insulinemie stabilă de circa 150 μU/ml. Glucoza exogenă a fost perfuzată pentru a menține euglicemia (95 mg/dl). Ritmul de infuzie al glucozei – RIG – (9,3 mg/kg/min) necesar menținerii unei euglicemii a scăzut, întrucât o fracție a glucozei administrate oral, neutilizată de țesuturile splanhnice (în special de către ficat), pătrunde în circulația sistemică. În consecință disponibilitatea splanhnică de glucoză poate fi calculată din diferența între cantitatea de glucoză administrată oral (17,0 g) și suma dintre ritmul infuziei glucozei ($\Sigma\Delta$ RIG, 16,8 g). Captarea glucozei de către ficat (17,0–16,8)×100/17,0=1,18%.

– *Modelul minim Bergman* constă în studierea timp de 180 min a raportului glicemie/insulinemie (determinate prin eșantionare repetată) după injecția i.v. a unei cantități de glucoză de 0,3 g/kg corp (timpul 0) și apoi, de Tolbutamid (300–500 mg) după 20 min. Un răspuns insulinemic capabil să readucă rapid glicemia la normal, exprimă o sensibilitate periferică bună la acțiunea insulinei.

– *Clampul euglicemic-hiperinsulinemic.* Testul se bazează pe studiul necesarului de glucoză pentru a menține o normoglicemie la un pacient la care se crește insulinemia plasmatică prin perfuzie i.v. continuă. Tehnica necesită două pompe de administrare i.v.: una, pentru menținerea unei insulinemii constantă și crescută (de circa 100 μU/ml) și alta pentru menținerea unei glicemii normale (evitând hipoglicemiile), prin eliberarea în circulație a unor cantități variabile de glucoză. Platoul hiperinsulinemic se obține în circa 30 min, în timp ce platoul debitului de glucoză necesar menținerii normoglicemiei nu se atinge decât după 3 ore. Insulina exogenă blochează producția hepatică de glucoză, astfel încât glucoza exogenă perfuzată reflectă utilizarea ei periferică. Cu cât valoarea acesteia este mai mică, cu atât rezistența periferică a țesuturilor la insulină este mai mare (fig. 2).

În cursul clampului euglicemic, utilizarea periferică a glucozei are următoarea distribuție: 83% în mușchi, 9% în creier și 7% în regiunea splanhnică. Glucoza încorporată în mușchi poate să fie oxidată (până la CO_2 și H_2O), fie stocată sub formă de glicogen.

Evaluarea glucozei, oxidate în cursul clampului euglicemic, necesită determinarea cantității de CO_2 expirat de subiect, pe baza căruia se poate determina coeficientul respirator (tehnica calorimetriei indirecte). Calculându-se cantitatea de glucoză oxidată și cunoscându-se cantitatea totală injectată, se poate determina cantitatea de glucoză reținută în mușchi sub formă de glicogen.

Tratamentul sindromului X metabolic. Abordarea „farmacologică" a sindromului X metabolic trebuie privită ca o soluție neștiințifică, deși mulți medici ar fi tentați să scadă lipidele plasmatice folosind medicația hipolipemiantă, scăderea tensiunii arteriale folosind medicația hipotensoare sau a hiperglicemiei, folosind antidiabeticele orale sau insulina. În cazuri izolate, acest tip de intervenție poate da unele ameliorări tranzitorii ale tulburărilor menționate. Menținerea rezultatului necesită, practic, un tratament indefinit. O abordare *fiziopatologică* a acestui sindrom, care permite corectarea tuturor componentelor lui, trebuie să includă:

– *Scăderea în greutate,* apelând la dietele hipocalorice, în care proporția de glucide trebuie să fie de circa 55%, cea de lipide de circa 25%, iar cea de proteine de circa 20%. Orice scădere în greutate este urmată de o ameliorare a toleranței la glucoză, de scăderea lipidelor plasmatice și de scădere a insulinemiei *à jeune* sau poststimulată. Aceasta indică o scădere a rezistenței periferice la acțiunea insulinei și, ca un corolar, a utilizării periferice a glucozei. Dimpotrivă, orice câștig în greutate are efect invers.

De un interes deosebit pentru toate persoanele, cu și fără obezitate, este promovarea „alimentației prudente", care definește o dietă bazată pe un consum mare de produse vegetale, de pește și lactate, cu limitarea produselor rafinate, precum și a alimentelor prelucrate industrial, cu densitate calorică mare și bogate în grăsimi saturate.

– *Promovarea activității fizice* este capabilă să crească sensibilitatea celulelor musculare la acțiunea insulinei și probabil, să crească numărul transportorilor de glucoză (GLUT 4) în aceste celule. Pe lângă efectul „direct" al activității fizice asupra sensibilității la insulină, trebuie avut în vedere și efectul „indirect", cel mediat de scăderea în greutate,

– *Scăderea insulino-rezistenței,* prin utilizarea unor substanțe „naturale" capabile să amelioreze sensibilitatea periferică la acțiunea insulinei, reprezintă singura abordare „fiziologică" a acestui sindrom. Fitodiabul, în doză zilnică de până la 3 g, s-a dovedit capabil să crească utilizarea periferică a glucozei, să amelioreze toleranța la glucoză și să scadă lipidele plasmatice, paralel cu diminuarea hiperinsulinismului. În ansamblu, aceste efecte nu pot fi interpretate decât ca secundare normalizării sensibilității periferice la acțiunea insulinei.

– *Abordarea farmacologică* se referă la folosirea a 3 preparate care s-au dovedit a ameliora sensibilitatea periferică la acțiunea insulinei: biguanidele (Meguan în doză de 2 g/zi), Troglitazonul (o tiazolidmedionă) și Aminoguanidina (compus capabil să inhibe procesul glicozilării neenzimatice a proteinelor). La pacienții cu HTA, medicația hipotensoare trebuie utilizată ori de câte ori

abordarea ei nemedicamentoasă a eşuat. În schimb, la persoanele cu dislipidemie, abordarea farmacologică a tulburării trebuie bine cântărită din punctul de vedere al raportului risc/eficienţă.

Consecinţele sindromului X metabolic. Importanţa acestui sindrom constă în faptul că tulburările care îl alcătuiesc reprezintă „factorii de risc vascular", care în marea lor majoritate nu se manifestă printr-o simptomatologie clinică suficient de marcată pentru a determina un consult medical. De regulă, avem de-a face cu tulburări biochimice, detectabile numai printr-un screening sistematic, cel puţin al persoanelor aflate la risc. Acestea fac parte din acţiunile de „profilaxie primară" a cardiopatiei ischemice, invocată mult în toate programele de prevenire a bolilor cardio-vasculare, dar în plan practic, deseori neglijate.

CAPITOLUL XXXV

HIPOGLICEMIILE

Conf. dr. CONSTANTIN IONESCU-TÎRGOVIŞTE

DEFINIRE, TERMINOLOGIE, FRECVENŢĂ

Hipoglicemia este un sindrom caracterizat prin scăderea glucozei sanguine sub limita normală (< 50 mg/dl la bărbaţi şi < 40 mg/dl la femei), în prezenţa unor simptome clinice sugestive pentru activarea simpato-adrenergică sau pentru neuroglicopenie.

Există situaţii în care glicemia poate scădea sub 40 mg/dl în absenţa oricărui simptom clinic *(hipoglicemie biochimică)*, după cum există cazuri în care simptome sugestive pentru hipoglicemie se înregistrează la persoane cu glicemie > 50 mg/dl *(pseudo-hipoglicemie)*. În ambele situaţii, pacientul trebuie ţinut sub observaţie şi reinvestigat după 3–6 luni.

Frecvenţa hipoglicemiilor este destul de mare în practica medicală curentă. Cele mai frecvente sunt hipoglicemiile insulinice descrise în capitolul DZ. *Hipoglicemiile-epifenomen*, înregistrate în cursul unor afecţiuni severe hepatice, digestive, renale sunt şi ele frecvente, deşi, de regulă, cad pe un plan secundar faţă de afecţiunea de bază. *Hipoglicemia-boală* se întîlneşte tipic în insulinom sau în unele enzimopatii. În fine, *hipoglicemiile reactive* reprezintă o categorie aparte, întrucât toate suferinţele pacientului sunt secundare acestei tulburări, fără substrat organic aparent, de unde şi denumirea lor de *hipoglicemii funcţionale*.

BAZELE FIZIOPATOLOGICE

Glucoza este cel mai dinamic metabolit al organismului, care asigură mai mult de 50% din cheltuielile energetice globale, pentru celula nervoasă fiind în mod obişnuit *singurul* substrat energetic. În ciuda numeroşilor factori hiperglicemianţi (aport alimentar intermitent, intervenţia hormonilor de contrareglare) sau hipoglicemianţi (prelungirea perioadei de nealimentare, efort fizic prelungit), glicemia nu creşte peste 140 mg/dl şi nu scade sub 60 mg/dl decât rareori. Homeostazia glicemică este asigurată de intervenţia *promptă şi eficientă* a unor mecanisme fizico-chimice, metabolice şi hormonale complexe, care controlează două procese fundamentale opuse ca semnificaţie: glicogenoliza hepatică, care are efect hiperglicemiant şi consumul periferic de glucoză, care are efect hipoglicemiant.

În condiţii de *steady-state* (la 4–6 ore după un prânz obişnuit) glicemia se situează între 80–90 mg/dl, iar producţia şi utilizarea glucozei sunt egale, de circa 2 mg/kg corp/min. În aceste condiţii, 70–80% din glucoză este produsă prin glicogenoliză hepatică, iar restul de 20–30% fiind asigurat prin neoglucogeneză. Jumătate din glucoza produsă în această perioadă este destinată consumului de către celula nervoasă. În lipsa unui aport glucidic exogen, rezervele hepatice de glicogen se epuizează în 24–36 ore.

Metabolismul energetic cerebral (600 Kcal/zi) depinde de existenţa unui flux continuu de glucoză din circulaţia sistemică către lichidul cefalorahidian, trecând prin bariera hematoencefalică. Spre deosebire de alte organe, sursele alternative energetice (corpii cetonici, lactatul şi aminoacizii) nu pot fi folosite de celula nervoasă decât în cantităţi nesemnificative şi, în general, după o lungă perioadă de adaptare. La persoanele normale, o scădere a glicemiei sub 80 mg/dl („pragul hipoglicemic biochimic") antrenează gradual secreţia hormonilor de contrareglare (fig. 1) în următoarea ordine: glucagonul, adrenalina şi hormonul de creştere, urmat apoi de cortizol (acesta din urmă având o valoare mare în corectarea unei hipoglicemii prelungite). Stimularea glucagonului şi a adrenalinei (hormoni puternic glicogenolitici) este capabilă să readucă glicemia la normal. Dacă secreţia lor nu este declanşată prompt sau dacă glico-

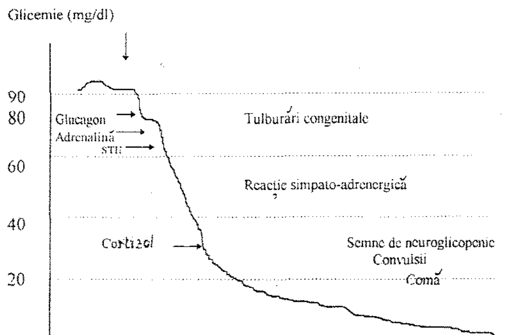


Fig. 1. – Pragul hipoglicemic pentru stimularea hormonilor de contrareglare şi pentru apariţia simptomelor clinice.

genoliza nu poate fi declanșată (de exemplu, în unele deficite enzimatice), glicemia va continua să scadă atingând „pragul hipoglicemic simptomatic" (situat între 40–50 mg/dl), manifestat prin apariția semnelor de alertare simpato-adrenergică și, ulterior, de neuroglicopenie. Centrul de control al reacției neuro-hormonale este situat în regiunea noradrenergică a hipotalamusului.

În condiții normale, viteza de transport a glucozei în celula cerebrală este de 3 ori mai mare decât viteza glicolizei, astfel încât concentrația glucozei în celula nervoasă (ne-dependentă de insulină) este practic identică cu glicemia sanguină. Astfel, utilizarea glucozei, în celula cerebrală este controlată de intensitatea metabolismului cerebral și nu de viteza de transport prin bariera hemato-encefalică. Când glicemia din circulația sistemică scade sub 50 mg/dl, datorită absenței unei rezerve energetice locale care să poată fi utilizată, concentrația glucozei din celula cerebrală scade proporțional, și odată cu ea, producția de ATP și transportul ionic transmembranar, mediat de ATP-aza dependentă de Na/K. Același efect se înregistrează și în condiții de hipoxie cerebrală.

Hipoglicemia apare când debitul hepatic de glucoză scade sub ritmul consumului periferic. Acest lucru se întâlnește în 3 circumstanțe diferite: (1) inhibiția glicogenolizei și neoglucogenezei hepatice de către insulină (insulino-terapie excesivă); (2) depleția rezervelor hepatice de glicogen (întâlnită în postul prelungit, malnutriție, efort fizic mare și boli hepatice severe); (3) afectarea neoglucogenezei (de exemplu, în consumul crescut de alcool). În prima categorie, *insulinemia plasmatică este crescută,* iar rezervele glicogenice hepatice sunt normale, astfel încât hipoglicemia poate fi corectată prin injectare de glucagon. În celelalte două situații, *insulinemia este scăzută,* iar administrarea de glucagon, ineficientă.

Nu toate structurile nervoase centrale sunt la fel de sensibile la scăderea glicemiei. În raport cu dependența lor față de consumul de glucoză *se disting 5 stadii succesive ale hipoglicemiei: cortical, subcorticodiencefalic, mezencefalic, premielencefalic și mielencefalic.* Stadiul cel mai grav este marcat de *coma carus* cu relaxare musculară, abolirea reflexului cornean și a reflexului fotomotor. Respirația este superficială și neregulată, ritmul cardiac scăzut, globii oculari prezintă mișcări pendulare, iar traseul EEG devine plat.

CLASIFICARE

O primă clasificare a hipoglicemiilor se referă la relația episodului simptomatic cu ultima masă: *hipoglicemiile à jeun* sunt considerate cele care survin după > 5 ore de la ultima masă, sugerând, de regulă, o hipoglicemie organică; *hipoglicemiile post-prandiale* sunt cele care survin în primele 5 ore ce urmează unei mese, și fac parte, de regulă, din categoria hipoglicemiilor „funcționale" (tabelul I). Numeroasele abateri de la regula acestei clasificări impun prudență în interpretarea simplistă a unei hipoglicemii.

TABELUL I

Clasificarea hipoglicemiilor
după Feling Havel şi Smith (1981)

A. *Hipoglicemii à jeun*
   1. Insulinom
   2. Tumori extrapancreatice
   3. Deficienţă a hormonilor de contrareglare
      - Hipocorticosuprarenalism
      - Hipopituitarism
   4. Boli hepatice
      - Necroză hepatică acută
      - Glicogenoze
      - Deficienţe enzimatice gluconeogenetice
   5. Deficienţă de substrat
      - Kwashiorkor
      - Hipoglicemia cetozică a copilului
   6. Hipoglicemia autoimună

B. *Hipoglicemii postprandiale*
   1. Postalimentară
   2. Spontană, reactivă
   3. Diabetul precoce
   4. Intoleranţă la fructoză

C. *Hipoglicemii induse*
   1. Insulină
   2. Sulfonilureice
   3. Alcool
   4. Hipoglicină

În tabelul II este redată o *clasificare*, mai cuprinzătoare, care se bazează, în primul rând, *pe factorul etiologic*.

Clasificarea etiologică prezentată în tabelul II nu cuprinde toate formele de hipoglicemie, lipsind unele dintre tulburările întâlnite la nou-născut şi copil, care pot fi găsite în tratatele de pediatrie.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Când glicemia scade o perioadă lungă de timp sub valorile normale, prima suferinţă apare la nivelul celulei nervoase. Un prim grup de simptome exprimă efortul organismului de a compensa hipoglicemia *(simptomele simpato-adrenergice)*, în timp ce al doilea grup de simptome exprimă suferinţa cerebrală cauzată de scăderea producţiei de ATP şi de menţinerea diferenţei de potenţial prin membranele axonale *(simptomele neuroglicopenice)*. Manifestările hipoglicemiei sunt redate în tabelul III.

TABELUL II

Clasificarea etiologică a stărilor hipoglicemice,
după Marks şi Rose (1981)

I. Cauze pancreatice
   a) *Insulinoame: benigne, maligne, microadenomatoză*
   b) Hiperplazie insulară
   c) Sindrom pluriglandular
   d) Pancreatită
   e) „Nesidioblastoză" sau hiperinsulinism funcţional
II. Hipoglicemia reactivă esenţială
   a) „Idiopatică"
   b) Provocată de alcool
   c) Postgastrectomie
III. Boli hepatice şi/sau renale
   a) Boli hepatocelulare
   b) Nefropatii avansate
   c) Ficat de stază: insuficienţă cardiacă
IV. Neoplazii extrapancreatice
   a) Tumori mezenchimale
   b) Carcinom hepatic primar
   c) Tumori suprarenaliene
   d) Carcinoame variate
V. Boli endocrine
   a) Insuficienţă hipofizară generalizată sau specifică
   b) Insuficienţă corticosuprarenală, congenitală sau dobândită
   c) Hipotiroidism
   d) Insuficienţă hipotalamică selectivă
VI. Erori înnăscute ale metabolismului
   a) Glicogenoze
   b) Galactozemie
   c) Intoleranţă ereditară la fructoză
   d) Gluconeogeneză defectuoasă
VII. Hipoglicemii neonatale
   a) Copii din mame diabetice (hiperinsulinism infantil temporar)
   b) Malnutriţie intrauterină
   c) Sindromul Beckwith-Wiedmann
VIII. Hipoglicemii „cetozice"
   a) Secundare unor cauze identificabile
   b) „Idiopatice"
IX. Hipoglicemii toxice
   a) Agenţi terapeutici hipoglicemianţi (insulină, sulfonilureice)
   b) Alcool
   c) Alte medicamente
   d) Otrăvuri
X. Cauze diverse
   a) Boli ale sistemului nervos
   b) Deprivare glucidică prelungită (post)
   c) Efort excesiv (mai ales combinat cu anumite medicamente)
   d) Lactaţie (în anumite circumstanţe)
   e) Dializă

TABELUL III

Semnele şi simptomele hipoglicemiei

Adrenergice[1]	*Neuroglicopenice*[2]
Slăbiciune	Cefalee
Transpiraţii	Hipertensiune
Tahicardie	Tulburări vizuale (diplopie)
Palpitaţii	Apatie
Tremurături	Confuzie
Nervozitate	Comportament anormal
Iritabilitate	Amnezie
Furnicături în gură şi degete	Convulsii
Foame	Comă
Greţuri şi vărsături	

[1] Produse prin creşterea activării sistemului nervos simpatic.
[2] Produse prin scăderea metabolismului energetic în celulele nervoase.

În *hipoglicemiile acute* (de exemplu, tratament insulinic excesiv), semnele de activare adrenergică sunt urmate rapid de cele exprimând neuroglicopenia, astfel încât, în absenţa tratamentului se înregistrează evoluţia către obnubilare, convulsii şi comă. În *hipoglicemiile subacute* (înregistrate adeseori la pacienţii cu insulinom), datorită instalării lente a scăderii glicemiei şi a intervenţiei unor procese metabolice adaptative, semnele adrenergice pot lipsi sau pot trece neobservate, pe primul plan situându-se simptomele *neuroglicopenice* (tulburări psihice, modificări de comportament, semne neurologice). *Hipoglicemiile cronice* (supradozare de sulfonilureice la diabeticii vârstnici sau prezenţa unor insulinoame nediagnosticate) pot conduce la alterări nervoase ireversibile, încadrate în „encefalopatia hipoglicemică", manifestată prin modificări progresive ale personalităţii, tulburări de memorie, mergând până la demenţă progresivă.

Există două particularităţi ale simptomelor înregistrate la pacienţii hipoglicemici: *intensitatea* lor depinde de numeroşi factori (tipul de reactivitate neuro-vegetativă, viteza de scădere a glicemiei, starea rezervelor glicogenice hepatice, integritatea sistemului hormonal de contrareglare etc.); *variabilitatea* simptomelor de la o persoană la alta, şi chiar la aceeaşi persoană, de la un episod hipoglicemic la altul. În această situaţie, interpretarea simptomelor şi semnelor clinice la aceşti pacienţi trebuie făcută cu grijă şi, totdeauna, în contextul glicemiei înregistrate *în momentul* episodului simptomatic.

DIAGNOSTIC

În prezenţa semnelor sugestive de hipoglicemie, pentru diagnostic, se va proceda astfel: se recoltează sânge pentru determinarea glicemiei, a insulinemiei şi a peptidului C, eventual a dozării sulfonilureicelor, după care se administrează glucoză, fie oral (când starea de conştienţă este păstrată), fie i.v., urmărindu-se răspunsul clinic: corectarea sau nu a simptomelor. Întrucât semnele sugestive de hipoglicemie sunt nespecifice, *prima etapă a diagnosticului este aceea a punerii în evidenţă a unei valori glicemice scăzute.* O valoare

glicemică normală, înregistrată la o persoană ce prezintă simptome spontane atribuite de obicei hipoglicemiei, exclude acest diagnostic. Nu mai este necesară nici o altă investigaţie. Totuşi, recoltarea sângelui după mai mult de 15 min de la apariţia simptomelor poate indica o valoare glicemică normală, la un pacient la care hipoglicemia a fost „autocorectată" prin reacţia hormonală compensatorie. Prezenţa unei *hipoglicemii biochimice* (< 50 mg/dl) este semnul esenţial pentru diagnosticul de hipoglicemie. *Dacă* în acest moment *insulinemia plasmatică este crescută, hipoglicemia poate fi considerată ca mediată de insulină;* când *insulinemia plasmatică este normală sau scăzută, hipoglicemia* poate fi considerată ca *nemediată de insulină.*

O importanţă diagnostică mare o are *triada Wipple:* (1) valoare glicemică < 45 mg/dl; (2) prezenţa în acest moment a simptomelor sugestive şi (3) dispariţia lor după corectarea hipoglicemiei prin aport alimentar. Diagnosticul de hipoglicemie precizat prin această triadă se corelează cu diagnosticul precizat chirurgical sau prin alte metode, în 2/3 din cazuri. Triada Wipple nu sugerează *cauza* hipoglicemiei, pentru aceasta trebuind să se recurgă la investigaţii suplimentare, unele dintre ele destul de laborioase.

Raportul glicemie/insulinemie prezintă o importanţă diagnostică deosebită numai atunci când ambii parametri sunt determinaţi în aceeaşi probă de sânge. În mod obişnuit orice scădere a glicemiei sub valoarea normală se însoţeşte de o inhibare a secreţiei insulinice endogene şi o diminuare a concentraţiei sale plasmatice. O insulinemie bazală „normală" în termeni absoluţi, dar *relativ crescută* în raport cu glicemia (> 6 μU/ml, la o glicemie < 50 mg/dl), se întâlneşte în insulinom, în administrarea exogenă de insulină sau în hipoglicemia prin aport de sulfonilureice. O insulinemie bazală *scăzută* sugerează o cauză *ne-pancreatică* a glicemiei *à jeun,* insuficienţă hipofizară sau suprarenaliană, cancer hepatic, sarcom etc.

În mod normal *raportul glicemie (mg/dl) / insulinemie* (μU/ml) este > 4. În insuliom valoarea scade, putând deveni chiar subunitară. De multe ori, raportul glicemie/insulinemie se află la limită, necesitând investigaţii suplimentare. Ocazional, în insulinoamele mari sau în tumorile maligne β-secretorii, în ciuda hipoglicemiei, insulinemia plasmatică bazală poate fi foarte mare, depăşind 100 μU/ml.

Postul supravegheat de 72 ore reprezintă o probă complexă, aşa cum rezultă din protocolul redat în tabelul IV, în cursul său măsurându-se valorile glicemiei, insulinemiei, peptidului C, a proinsulinei, a β-hidroxibutiratului, precum şi efectul biochimic al administrării de glucagon (1 mg i.v.). El trebuie efectuat numai în spital şi sub supraveghere medicală permanentă.

Dacă în cursul acestui test de 72 ore, pacientul nu a prezentat simptome clinice sugestive sau o valoare glicemică < 40 mg/dl, el trebuie întrerupt. Testul se termină când simptomele prezentate anterior de pacient au apărut şi când s-a confirmat o valoare glicemică scăzută.

Absenţa semnelor sau simptomelor tipice de hipoglicemie în cursul postului de 72 ore trebuie să excludă diagnosticul de hipoglicemie. *O glicemie scăzută este necesară pentru diagnosticul de hipoglicemie, dar nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului.* În tabelul V este redată situaţia principalilor parametri biochimici înregistraţi în cele mai frecvente forme clinice de hipoglicemie.

TABELUL IV

Protocolul postului de 72 ore,
după Service, 1995

1. Se notează începerea postului ca şi ora ultimei indigestii calorice. Se întrerupe orice medicaţie neesenţială.
2. Se permite aportul de băuturi fără calorii şi fără cofeină.
3. Se asigură că pacientul este activ în cursul zilei.
4. Se măsoară valorile glicemiei, insulinemiei, peptidului C şi a proinsulinei la aceeaşi prelevare; se repetă aceste determinări la fiecare 6 ore până când glicemia < 60 mg/dl, după care intervalul de recoltare va fi scăzut la 1–2 ore.
5. Se termină postul (şi testul) când glicemia a scăzut sub 45 mg/dl, iar pacientul prezintă simptome sau semne de hipoglicemie.
6. La sfârşitul postului se măsoară valoarea plasmatică pentru glucoză, insulină, peptid C, proinsulină, β-hidroxibutirat şi sulfoniluree, toate din aceeaşi probă de sânge; apoi se injectează i.v., 1 mg de glucagon şi se măsoară glicemia după 10, 20 şi 30 minute. Se permite aportul de alimente.
7. Când se suspectează o deficienţă anume, se măsoară în plasmă la începutul şi la sfârşitul perioadei de post, cortizolul, hormonul de creştere şi glucagonul.

TABELUL V

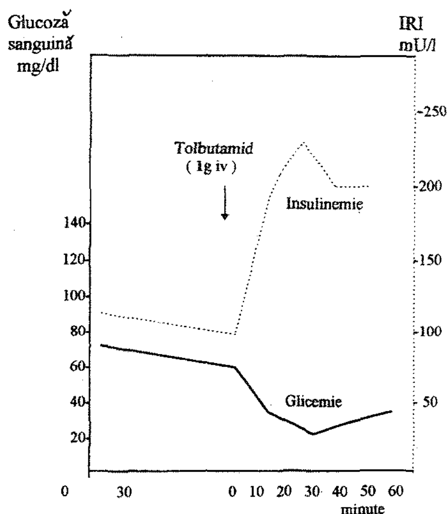
Valorile unor parametri biochimici înregistraţi în cursul postului prelungit la persoanele normale şi în principalele categorii de hipoglicemie

Diagnostic	*Glicemie (mg/dl)*	*Insulinemie (μU/ml)*	*Peptid C (nmol/l)*	*β-OH-butirat (mmol/l)*	*Creşterea glicemiei după glucagon (mg/dl)*
Normal	⩾ 40	< 6	< 0,2	> 2,7	< 25
Insulinom	⩽ 45	⩾ 6	⩾ 0,2	< 2,7	⩾ 25
Administrare în secret a insulinei	⩽ 45	⩾ 6*	< 0,2	⩽ 2,7	⩾ 25
Hipoglicemie indusă de sulfonilureice**	⩽ 45	⩾ 6	⩾ 0,2	⩽ 2,7	⩾ 25
Hipoglicemia ne-meditată insulinic***	⩽ 45	< 6	< 0,2	> 2,7	< 25

* Ocazional insulinemia poate fi foarte mare (> 500 μU/ml)
** Valori crescute ale sulfonilureicelor în plasmă
*** Hipoglicemia reactivă, din glicogenoză, din tumorile neinsulinice etc.

Interpretarea corectă a acestor parametri permite distincţia între o hipoglicemie *mediată de insulină* şi una *ne-mediată de insulină.* Mai dificil este *diagnosticul diferenţial între diferitele forme de hipoglicemie mediată de insulină.* Dacă hipoglicemia care apare în cursul tratamentului insulinic este uşor de recunoscut, (fig. 2) cea care apare după insulina folosită în secret de către pacient („hipoglicemia falsă“) ridică probleme dificile de diagnostic. Diagnosticul poate fi pus în prezenţa unei insulinemii mari, contrastând cu valoarea mică a peptidului C, care exprimă inhibiţia secreţiei endogene de insulină.

Fig. 2. – Răspunsul insulinemic şi glicemic la administrarea i.v. a 1 g Tolbutamid, în insulinom.



Hipoglicemia indusă de sulfonilureice mimează insulinomul încă şi mai mult, întrucât peptidul C este şi el crescut. Singurul element diagnostic faţă de insulinom este detectarea în plasmă sau urină a sulfonilureicelor. Dacă pentru sulfonilureicele din prima generaţie această detectare este uşoară, pentru sulfonilureicele din a doua generaţie, ea este dificilă.

Diferenţierea dintre hipoglicemiile mediate insulinic şi cele ne-mediate insulinic este uşurată de faptul că în cea de a doua situaţie secreţia endogenă de insulină este inhibată, fapt atestat atât de valoarea mică a insulinei plasmatice (< 6 μU/ml) cât şi a peptidului C (< 0,2 pmol/l). În plus, în această situaţie β-hidroxibutiratul este mare (> 2,7 mmol/l), spre deosebire de hipoglicemiile mediate insulinic, în care β-hidroxibutiratul este ⩽ 2,7 mmol/l, producţia corpilor cetonici fiind limitată de prezenţa unei insulinemii normale sau crescute. În fine, în hipoglicemiile ne-mediate insulinic, creşterea glicemiei după administrarea de glucagon este < 25 mg/dl, în hipoglicemiile mediate de insulină ea fiind totdeauna > 25 mg/dl.

Alte teste relativ laborioase şi de specialitate, folosite pentru diagnosticul complex al hipoglicemiilor sunt: testul de supresie al peptidului C, testul de stimulare cu tolbutamid, testul la glucagon, determinarea anticorpilor insulinici, determinarea proinsulinei.

Testul de glucagon mai larg aplicat (1 mg i.v. urmat de prelevarea probelor la fiecare 15 min timp de o oră) se bazează pe capacitatea acestui hormon de a stimula secreţia insulinică. Pentru a afirma prezenţa unui insulinom, insulinemia plasmatică trebuie să depăşească valoarea bazală cu 160 μU/ml la 15 min, 60 μU/ml la 30 min, 40 μU/ml la 45 min şi 20 μU/ml la 60 min. Stimularea cu glucagon face parte şi din protocolul postului prelungit de 72 ore.

Efectuarea unor teste nu este lipsită de pericolul inducerii unor hipoglicemii severe, motiv pentru care ele nu pot fi efectuate decât la persoanele la care glicemia determinată înainte de începerea testului depăşeşte 60 mg/dl şi care nu au fost supuse unei deprivări alimentare în zilele anterioare.

Diagnosticul unei hipoglicemii are două etape: prima, cea de confirmare a relației existente între simptomele clinice sugestive pentru hipoglicemie și *prezența unei valori glicemice < 50 mg/dl.* Această etapă este importantă întrucât manifestări clinice neuroglicopenice, de intensitate medie, pot mima numeroase afecțiuni, cel mai adesea făcând parte din sindroamele psihotice sau neurologice. (Tabelul VI).

TABELUL VI

Diagnosticul diferențial al sindroamelor neuroglicopenice

Sindroame neurologice	*Boli vasculare*
Grand mal	Angina pectorală
Petit mal	Atacuri vaso-vagale
Narcolepsie	Sincopa sinusului carotidian
Tumori cerebrale	Hipotensiune ortostatică
Meningite	Criză Stockes Adams
Migrenă	
Insuficiența arterei carotide	*Intoxicații*
Insuficiența arterei bazilare	Alcoolism acut*
Hemiplegie	Barbiturice
Atrofie musculară progresivă	Morfină
Neuropatie periferică	Monoxid de carbon
	Uremie
Sindroame psihiatrice	
Isterie	*Boli endocrine*
Nevroze	Hipoparatiroidism
Astenie neurocirculatorie	Tireotoxicoză
Sincopa din hiperventilație	Feocromocitom
Depresie endogenă	
Schizofrenie	*Diverse*
Demență senilă	Obezitate*
	Septicemie
	Hipotermie

* Se pot asocia cu hipoglicemii biochimice.

Cea de a doua, mult mai dificilă, trebuie să precizeze *cauza hipoglicemiei* (fig. 3).

Se vor prezenta în continuare, pe scurt, principalele elemente de diagnostic și tratament pentru cele mai frecvente forme de hipoglicemie.

INSULINOMUL

Tumorile secretante de insulină se întâlnesc destul de rar (4 cazuri/an la un milion de persoane), în special la persoanele adulte. Cu toate acestea ele rămân cea mai frecventă cauză de hipoglicemie organică spontană. În majoritatea cazurilor (peste 85%), tumorile sunt benigne și unice. Restul cazurilor sunt reprezentate de tumori benigne multiple sau de tumori maligne.

Tabloul clinic este dominat de apariția simptomelor de neuroglicopenie: diplopie, transpirație, palpitație, tulburări de comportament, convulsii și pierderea stării de conștiență. Modul de manifestare a hipoglicemiei organice, deși

Parametrul	Când lipsește hipoglicemia este vorba de:
Triada Wipple	→ Artificială („falsă")
+	
> 5 h după masă	→ Reactivă
+	
Aparent sănătos	→ Dată de diferite tulburări
+	
Insulinemie crescută	→ Mediată ne-insulinic
+	
Peptid C neinhibat	→ Tratament insulinic nemărturisit
	→ Prin sulfonilureice

Fig. 3. – Elemente pentru diagnosticul diferențial al unor hipoglicemii (după Service, 1995).

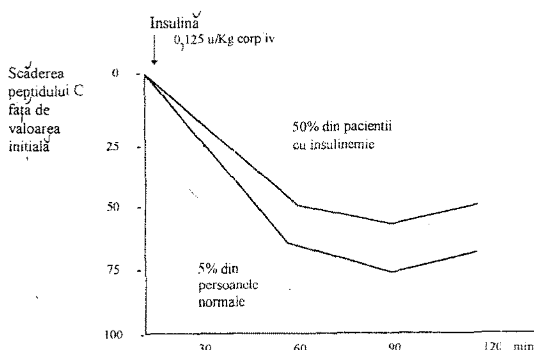


Fig. 4. – Peptidul C este mai puțin inhibat în insulinom prin administrarea exogenă de insulină (după Service, 1995).

polimorf de la caz la caz, este destul de asemănător la aceeași persoană, de la un episod la altul. Simptomele pot fi agravate de efort, consum de alcool, dietă hipocalorică, tratament cu sulfonilureice sau post prelungit. Un procent mic de cazuri (circa 20%) prezintă câștig în greutate. Crizele hipoglicemice apar, de regulă, după mai mult de 5 ore de la ultima masă. Simptomele pot fi prezente cu mai mulți ani înaintea precizării diagnosticului, întrucât serviciile de neuropsihiatrie, unde ajung cel mai adesea acești pacienți, nu au posibilitatea efectuării testelor diagnostice specifice.

Diagnosticul insulinomului se bazează pe triada Wipple și pe lipsa de inhibare a secreției de insulină și de peptid C în perioada hipoglicemiei spontane sau indusă prin post sau altă modalitate. Dacă se exclude hipoglicemia indusă de administrarea de insulină sau sulfonilureice, o insulinemie >15 μU/ml sau un peptid C > 0,6 pmol/l face diagnosticul de insulinom foarte probabil.

Caracterul autonom al secreției insulinice poate fi demonstrat prin incompleta inhibiție a peptidului C în cursul unui test de supresie folosind administrarea i.v. de insulină după metoda deja descrisă (fig. 4). Evoluția parametrilor biochimici la pacienții cu insulinom, înregistrați în cursul postului de 72 ore, este sugestivă (tabelul V).

Odată confirmată biochimic prezența unui insulinom, urmează efectuarea unor investigații care să permită localizarea lui. În acest sens cele mai utile

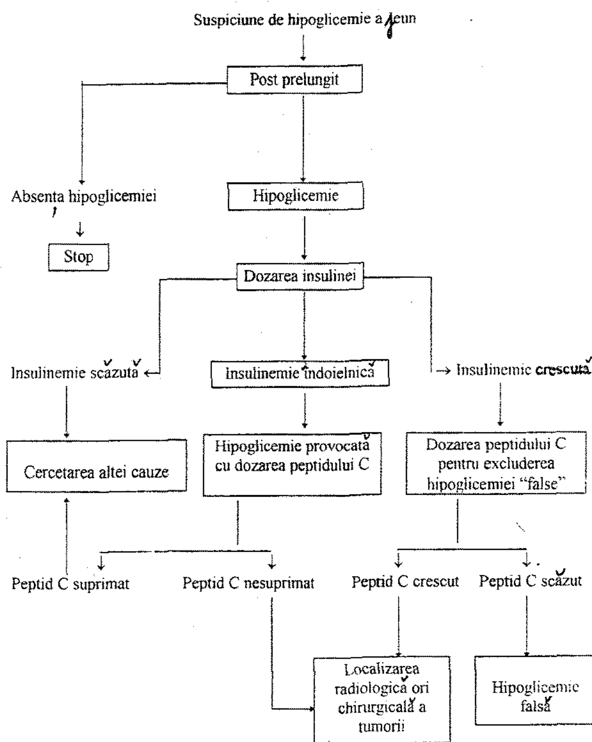


Fig. 5. – Algoritmul diagnosticului unui insulinom.

investigații sunt: angiografia pancreatică (insulinoamele apar ca mase omogene rotunde, intens vascularizate în interiorul pancreasului); ultrasonografia de înaltă rezoluție (efectuată eventual intraoperator), indicând prezența unor leziuni hipoecogene; determinarea insulinemiei plasmatice în probe de sânge prelevate din vena portă; tomografia computerizată (modestă ca informație). Dacă aceste metode nu pot evidenția tumora pancreatică (de regulă datorită dimensiunilor sale mici), este indicată intervenția chirurgicală în cursul căreia tumora poate fi detectată prin palparea sistematică a țesutului pancreatic. În mod excepțional tumori secretante de insulină pot fi detectate extrapancreatic. Un algoritm al diagnosticului insulinomului este redat în fig. 5.

Tratamentul insulinoamelor este chirurgical. Rata succesului este mare pentru insulinoamele unice. Recidivele sunt semnalate în 15–20% din cazuri, necesitând o reintervenție. Rezultatele slabe sunt înregistrate în caz de tumori maligne mari şi prezentând deja metastaze. În această situație se preferă tratamentul cu Diazoxid, substanță ce inhibă eliberarea insulinei.

HIPOGLICEMIILE REACTIVE SAU FUNCȚIONALE

Hipoglicemia reactivă se numește astfel pentru a sublinia relația sa cauzală cu aportul alimentar. Denumirea de *funcțională* subliniază absența unei cauze organice definite. Criteriile de includere a hipoglicemiilor printre tulburările „reactive la un aport exogen" sunt redate în tabelul VII..

TABELUL VII

Criteriile diagnostice pentru hipoglicemiile reactive

1. Apariția simptomelor sugestive pentru hipoglicemie după 2–6 ore postprandial
2. Concordanța simptomelor cu momentul minimului glicemic situat sub 50 mg/dl
3. Înregistrarea unei valori glicemice < 50 mg/dl și a simptomelor sugestive în cursul testului oral de toleranță la glucoză
4. Absența simptomelor în perioadele normoglicemice
5. Corectarea simptomelor și a hipoglicemiei prin aport glucidic
6. Prevenirea apariției simptomelor hipoglicemice prin excluderea glucidelor concentrate și asigurarea unor mese la intervale regulate, nedepășind 3 ore în cursul zilei.

Dacă în cursul unei hipoglicemii provocate orale prelungite (5 ore) sunt efectuate determinări glicemice repetate, o valoare < 50 mg/dl se întâlnește în circa 30% din cazuri, rareori însoțite de semne clinice de tip hipoglicemie. Această aparentă discordanță a fost explicată prin faptul că determinările sunt efectuate pe sânge venos. Întrucât diferența arteriovenoasă a glucozei este mare după o asemenea încărcare, o valoare glicemică scăzută în sângele arterial (hipoglicemia adevărată) este mult mai rar întâlnită. Chiar și cu acest amendament, *hipoglicemiile postpradiale, reactive sau funcționale* se întâlnesc destul de frecvent, putând explica o serie de acuze subiective polimorfe și nespecifice, care aparent nu au o altă explicație. Faptul că simptomele clinice (paloare, tremurături, nervozitate, senzație de foame sau de leșin) apar la câteva ore după masă și sunt înlăturate printr-un aport alimentar, constituie argumente pentru relația lor cauzală cu hipoglicemia. Un argument suplimentar pentru această relație este prezența unei insulinemii „relativ crescută" față de valoarea glicemică.

O caracteristică a hipoglicemiilor funcționale este aceea că printre semnele clinice revelatoare *nu se regăsesc manifestări neuroglicopenice, în primul plan situându-se semnele de stimulare simpato-adrenergice,* motiv pentru care aceste tulburări sunt incluse adeseori în categoria nevrozelor cenestopate sau distoniilor neurovegetative.

O ultimă caracteristică a hipoglicemiilor reactive constă în *caracterul tranzitor al simptomelor,* care dispar de regulă spontan, prin autocompensare, după 15–30 min. Aportul alimentar scurtează mult această perioadă. Chiar în absența acestuia, pacientul nu ajunge niciodată în stadiul de comă hipoglicemică.

Hipoglicemiile reactive pot fi împărțite în două mari grupe:

a) *hipoglicemii care survin în circumstanțe patologice bine definite,* precum: rezecție gastrică („sindromul postprandial tardiv") sau unele cazuri de ulcer gastroduodenal („hipertonie parasimpatică"); obezitate (frecvent însoțită de hiperinsulinism) sau stadiile precoce ale diabetului (caracterizate prin hiperreactivitatea celulelor ß-pancreatice); răspunsul insulinic exagerat față de leucină (tulburare cu o bază genetică parțial cunoscută).

b) *hipoglicemii idiopatice,* datorate unei hipersensibilităţi înnăscute a aparatului secretor ß-celular (de unde variaţiile diurne relativ mari ale glicemiei şi a insulinemiei), asociate cu un prag de activare simpato-adrenergică, scăzut. Diagnosticul se bazează în primul rând pe criterii clinice: prezenţa simptomelor înregistrate în momentul scăderii glicemiei sub un anumit prag, cel mai ades înaintea prânzului sau după amiază; dispariţia lor după aportul alimentar conţinând glucide; repetarea acestei asocieri de mai multe ori.

Probele statice sau dinamice (tabelul V) sunt fie normale, fie la limita dintre normal şi patologic.

Tratamentul hipoglicemiilor reactive idiopatice este în primul rând de ordin dietetic: evitarea aportului de glucide simple, cu absorbţie rapidă (zahăr şi derivate, fructe foarte dulci); preferinţa pentru glucide complexe („cu absorbţie lentă"), bogate în fibre (cereale, leguminoase şi legume); repartiţia aportului alimentar în mese mici, administrate în cursul zilei la 3–4 ore interval; evitarea alcoolului, care consumat înaintea meselor sensibilizează celulele β-pancreatice şi acestea răspund mai puternic după absorbţia „glucidelor simple".

Tratamentul medicamentos include: propranolol (10–20 mg/zi), anxiolitice (Diazepam, 5–10 mg/zi), biguanide (500 mg/zi) sau Fitodiab (2 g/zi), ultimele 2 având o acţiune glucoreglatoare extrapancreatică.

HIPOGLICEMIA ALCOOLICĂ

Alcoolul este una din cele mai frecvente cauze de hipoglicemie. Există mai multe condiţii care favorizează şi explică hipoglicemia alcoolică. Dintre acestea cele mai importante sunt: existenţa şi menţinerea unei stări de nutriţie precare; prezenţa unui aport scăzut de glucide prin alimentaţie; scăderea rezervelor hepatice de glicogen datorită blocării neoglicogenezei, mecanism hipoglicemiant extrem de important; sensibilizarea celulelor β-pancreatice la stimulul său fiziologic. În ciuda adaptării metabolismului la aceste condiţii, episoadele hipoglicemice sunt frecvente şi uneori dificil de corectat.

Simptomele hipoglicemiilor alcoolice variază de la manifestări polimorfe de tip neurasteniform (tahicardie, astenie, cefalee, transpiraţii profuze), până la comă profundă, la care participă, pe lângă hipoglicemie şi alcoolemia crescută.

CAUZE RARE DE HIPOGLICEMIE

Hipoglicemia din tumorile extrapancreatice. Cele mai frecvente tumori hipoglicemiante sunt cele hepatice (adenoame sau carcinoame) sau cele aparţinând tractului intestinal, adeseori secretante de substanţe hormonale de tip histamină, somatostatin, enteroglucagon sau de peptide cu acţiune de tip insulinic (IGF II). Unele sarcoame mari se însoţesc de hipoglicemie datorită consumului masiv de glucoză de către ţesutul tumoral unde predomină glicoliza anaerobă.

Hipoglicemiile medicamentoase. În afara insulinei şi sulfonilureicelor, hipoglicemia poate fi indusă la unele persoane prezentând o sensibilitate particulară, de numeroase clase medicamentoase. Cele mai frecvente sunt reprezentate de:

– *salicilaţii* pot produce hipoglicemii, în special la copii, după o ingestie accidentală;

– *propranololul* poate media o hipoglicemie mai ales la persoane cu deprivare alimentară şi în condiţii de efort fizic;

– *chinina* poate produce hipoglicemie severă în cursul tratamentului malariei falciparum.

Hipoglicemiile endocrine. Tulburările endocrine, caracterizate prin deficienţa hormonilor de contrareglare sunt rare, dar pot media hipoglicemii severe. Cele mai frecvente sunt hipopituitarismul, deficienţa izolată de ACTH şi boala Addison. (vezi şi tabelul II).

Hipoglicemiile hepatice şi renale. Ficatul joacă un rol central în menţinerea homeostaziei glicemice, totuşi, hipoglicemiile sunt rare în bolile hepatice obişnuite, dar pot apărea în necroza hepatică acută sau în ciroze. De multe ori hipoglicemiile sunt ignorate, aceste simptome fiind atribuite encefalopatiei portale.

Rinichiul este al doilea organ neoglucogenetic. Hipoglicemia din insuficienţa renală cronică poate fi legată de suprimarea acestei funcţii. La pacienţii diabetici insulino-dependenţi, momentul instalării insuficienţei renale poate fi marcat de scăderea necesarului insulinic şi de apariţia hipoglicemiilor.

Hipoglicemiile nutriţionale. Malnutriţia şi înfometarea, greva foamei, anorexia nervoasă, diareile prelungite, alimentaţia parenterală totală sau dializa renală cu soluţii conţinând glucoză în cantitate prea mică, sunt cauze posibile de hipoglicemie. Pe lângă aportul exogen precar, hipoglicemia este favorizată şi de alterarea funcţiei glicogenetice a ficatului.

Hipoglicemiile autoimune. O cauză rară de hipoglicemie este constituită de prezenţa în serul pacienţilor a autoanticorpilor insulinici, care apar în absenţa unui tratament insulinic exogen. Titrurile de anticorpi pot fi foarte mari, inducând hipoglicemii severe, care pot apărea fie *à jeun*, fie postprandial. Insulina liberă este crescută în cursul hipoglicemiei, iar peptidul C poate prezenta valori variabile. Variabilitatea de legare a insulinei de anticorpi ţine de factori necunoscuţi, de unde caracterul impredictibil a hipoglicemiilor, uneori anticorpii antiinsulinici dispar spontan.

O altă cauză rară de hipoglicemie este prezenţa în serul pacienţilor a anticorpilor anti-receptor insulinic. În cursul episodului hipoglicemic insulinemia plasmatică este crescută, în timp ce peptidul C este scăzut.

Hipoglicemiile nou-născutului şi ale copilului pot fi datorate unor deficite enzimatice implicate în metabolismul glucidelor, dintre care cele mai importante sunt glicogenozele. Hipoglicemiile fac parte din multe sindroame genetice, dar au manifestări minime faţă de alte tulburări de severitate mai mare, care caracterizează sindroamele respective.

Hipoglicemia „falsă". Persoanele nediabetice care îşi administrează în secret şi nemărturisit insulină sau ingeră sulfonilureice, pentru a-şi induce o hipoglicemie, pot avea manifestări care ridică probleme diagnostice dificile cu insulinomul. Simptomele hipoglicemice apar fără nici o regulă. „Falsa" hipoglicemie trebuie bănuită când toleranţa la postul prelungit este foarte bună. Prezenţa anticorpilor insulinici este un element diagnostic foarte important. Prezenţa sulfonilureicelor în sânge (eventual şi în urină) la cei care folosesc medicaţia orală tranşează diagnosticul.

CAPITOLUL XXXVI

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Conf. dr. DAN CHEȚA

Hiperlipoproteinemiilele (HLP) sunt afecțiuni metabolice, produse prin acțiunea unor factori genetici și de mediu asupra metabolismului lipidic, caracterizate prin creșterea și modificarea raporturilor unor fracțiuni lipidice (lipoproteice) sanguine; acestui aspect principal îi sunt subordonate anumite particularități morfologice, tabloul clinic și mijloacele terapeutice. Există o legătură esențială între HLP și ateroscleroză.

ETIOPATOGENIE

Apariția HLP este determinată, în principiu, de acțiunea a două grupe de factori: genetici (monogenetici și poligenetici) și câștigați sau dobândiți (excese alimentare, alcool, fumat, stres, sedentarism, obezitate, boli asociate, anumite medicamente etc.).

Factorii genetici sunt esențiali în unele forme de HLP. *Defectul cromozomial* poate fi *monogenic sau poligenic*. Un exemplu pentru prima situație este furnizat de *hipercolesterolemia familială* (HLP tip IIa), la care gena responsabilă este cantonată pe același cromozom cu fracțiunea C_3 a complementului. Boala se transmite autosomal recesiv și se caracterizează prin scăderea catabolismului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), datorită anomaliilor receptorilor acestora. Perturbarea degradării LDL se soldează cu acumularea în plasmă a acestora până la niveluri de circa 4 ori mai mari la homozigoți (650–1 000 mg%) sau de 2 ori mai mari la heterozigoți (450–600 mg%). În formele poligenice există anomalii genetice polimorfe ale factorilor ce reglează sinteza și degradarea lipidelor, la care se pot asocia factorii câștigați (în special alimentația bogată în grăsimi saturate, colesterol și dulciuri). Predispoziția ereditară poate deveni evidentă la orice vârstă și nu obligator de la naștere.

Factorii câştigaţi. *Excesele alimentare* reprezintă un factor etiologic important. Este vorba, în mod deosebit de abuzurile privind alimentele bogate în grăsimi saturate, colesterol, glucide rafinate şi proteine animale. Din categoria alimentelor bogate în grăsimi saturate şi colesterol semnalăm: untul, untura, slănina, carnea grasă, organele, mezelurile grase, smântâna, brânza grasă, ouăle. Între alimentele bogate în glucide rafinate se află produsele zaharoase şi dulciurile concentrate; acestea pot duce la ridicarea nivelului trigliceridelor.

Abuzul de alcool induce o stimulare a sintezei de trigliceride în ficat şi prelungeşte hiperlipemia postprandială.

Fumatul favorizează creşterea lipemiei prin mobilizarea grăsimilor din stocurile adipoase.

Sedentarismul. La subiecţii care îşi restrâng prea mult activitatea fizică se remarcă o tendinţă de creştere a lipoproteinelor plasmatice, îndeosebi a acelora bogate în colesterol. Se constată totodată o scădere a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), care au rol protector antiaterogen.

Stresul, prin sporirea secreţiei de catecolamine, glucocorticoizi şi glucagon, produce mobilizarea lipidelor din stocurile existente. Se realizează mai ales o hipertrigliceridemie şi, mai rar, o hipercolesterolemie.

Obezitatea reprezintă una dintre condiţiile patologice cel mai frecvent asociate cu perturbările metabolismului lipidic. Aceasta se explică prin intervenţia mai multor mecanisme: existenţa stocurilor de grăsimi din ţesutul adipos, din care pot trece în plasmă cantităţi crescute; abuzurile alimentare specifice obezităţii ş.a.

Diverse boli favorizează, de asemenea, existenţa HLP. Exemple: diabetul zaharat dezechilibrat, hipotiroidismul, sindromul nefrotic, pancreatita, icterele obstructive, disglobulinemiile.

Unele medicamente, cum ar fi corticoizii şi anticoncepţionalele, generează tulburări ale metabolismului lipidic.

Vârsta şi sexul. Prevalenţa globală a HLP este aproape egală la bărbaţi şi la femei. În raport cu vârsta, prevalenţa este destul de caracteristică: în primele decade este mică; valoarea cea mai ridicată se găseşte între 40 şi 50 de ani, după care se înregistrează o tendinţă de scădere.

FIZIOPATOLOGIE

Lipoproteinele plasmatice reprezintă asocieri moleculare dintre diferite componente lipidice sanguine (trigliceride, colesterol, fosfolipide, acizi graşi) şi proteinele circulante. Ele constituie forma fundamentală de transport a grăsimilor şi a substanţelor solubile.

O macromoleculă lipoproteinică este constituită din două părţi:

– *„partea transportată“* sau *„sarcina“ de transport,* reprezentată de acizii graşi esterificaţi sub formă de trigliceride şi esterii de colesterol;

– *„transportorul“* sau „partea structurală“, care este formată din *apoproteine,* fosfolipide şi colesterol liber.

Trigliceridele şi esterii de colesterol sunt lipide apolare şi hidrofobe. Ele sunt aşezate în centrul macromoleculei, fiind „învelite“ de apoproteine şi de lipidele polare, hidrofile, adică de colesterol liber şi fosfolipide. În acest fel se

realizează „solubilizarea" trigliceridelor și esterilor de colesterol în mediul apos al sângelui.

Despre apoproteine s-a crezut inițial că au doar rol structural. Ulterior li s-au demonstrat proprietăți funcționale importante. În lanțul peptidic al apoproteinelor există fragmente specializate pentru: legarea lipidelor, recunoașterea receptorilor celulari, determinismul antigenic și activarea sau inhibarea unor enzime de tipul LPL (lipoproteinlipaza) și LCAT (lizolectin-colesterol-aciltransferaza).

În raport cu densitatea, lipoproteinele se împart în: lipoproteine cu densitate foarte joasă (cunoscute și sub inițialele VLDL); lipoproteine cu densitate joasă (LDL); lipoproteine cu densitate intermediară (IDL); lipoproteine cu densitate mare (HDL), chilomicroni.

Chilomicronii sunt principala formă de transport a trigliceridelor și acizilor grași, ce provin din absorbția alimentară. Ei sunt formați mai ales din trigliceride (90%), apoi colesterol și fosfolipide; partea proteică este redusă.

VLDL reprezintă forma principală de transport a trigliceridelor sintetizate în organism. Proporția trigliceridelor constitutive este de 60%, iar a colesterolului de 12%. Cea mai mare parte a acestui tip de lipoproteine este de origine hepatică; o mică porțiune provine din absorbția intestinală sau din degradarea chilomicronilor.

IDL reprezintă forme tranzitorii, ce provin din transformarea VLDL în LDL. Ele conțin circa 30% colesterol și circa 40% trigliceride.

LDL constituie principalul transportor al colesterolului liber și esterificat. Aceasta reprezintă cam 60% din totalul lipidelor conținute în moleculă.

HDL au un rol însemnat în protejarea vaselor față de procesul de aterogeneză. Ele ar împiedica atașarea LDL de celulele musculare netede, oprind degenerarea acestora în celule spumoase, bogate în colesterol.

Metabolismul lipoproteinelor include mai multe etape:

– *Sinteza și secreția lipoproteinelor „native"*: chilomicronii (în intestin), VLDL (în ficat), HDL (în intestin și ficat).

– *Formarea lipoproteinelor „mature"* (chilomicroni, VLDL, HDL) în urma schimburilor non-enzimatice de apoproteine și lipide, care se petrec între diferite lipoproteine.

– *Catabolizarea „în cascadă" a chilomicronilor și VLDL „mature"*, când se formează „resturile VLDL", „resturile chilomicronice", LDL.

– O parte din *„resturile VLDL" se transformă în LDL*, iar cealaltă parte este captată de artere, mușchi și – în final – de ficat, spre a fi catabolizate.

– *Degradarea LDL* se produce atât în parenchimurile extrahepatice, unde se depun esterii de colesterol, cât și în ficat.

În cadrul acestor etape, sarcina majoră de transport lipidic se realizează astfel:

– Chilomicronii, formați în intestin, transportă trigliceride și colesterol de proveniență exogenă.

– VLDL, sintetizate în ficat, transportă trigliceride și colesterol de sursă endogenă.

– LDL au rol de „rezervor plasmatic" al esterilor de colesterol.

– HDL transportă colesterolul de la țesuturi spre ficat, participând și la esterificarea colesterolului prin LCAT.

De fapt, *etapele metabolice ale lipoproteinelor sunt deosebit de complexe,* datorită următoarelor aspecte:

– *Lipoproteinele reprezintă o populaţie macromoleculară heterogenă.* Clasele majore cuprind fiecare mai multe subclase. De exemplu: chilomicroni „mari" şi „mici"; HDL 1, 2, 3 etc.

– *Există un mare dinamism metabolic al lipoproteinelor.* Imediat după sinteză şi secreţie, aceste macromolecule îşi ajustează conţinutul lipidic şi apoproteinic prin schimburi non-enzimatice cu alte lipoproteine.

– *Există,* de asemenea, *o diversitate a căilor metabolice*: lipoproteinele pot proveni din mai multe surse (de pildă, HDL) sau se pot angaja pe mai multe căi de catabolizare (VLDL şi chilomicronii).

Tot datorită acestor considerente, există o serie de contradicţii în literatura de specialitate, inclusiv cu privire la nomenclatura lipoproteinelor.

După recomandările OMS, hiperlipoproteinemiile se clasifică în următoarele tipuri biochimice: *tipul I* (chilomicronemie bazală); *tipul IIa* (hiper-LDL); *tipul IIb* (hiper-LDL şi hiper-VLDL); *tipul III* (cu IDL în condiţii bazale); *tipul IV* (hiper-VLDL); *tipul V* (chilomicronemie bazală + hiper-VLDL).

S-a propus ulterior ca hiper-HDL să fie etichetată drept *tipul VI.*

Aşa-numita „Lipoproteină (a) sau Lp (a)" este investigată în prezent ca un factor suplimentar de risc pentru cardiopatia ischemică cronică. Creşterea valorilor sale este comună la pacienţii cu această boală. Studii longitudinale recente îi confirmă rolul predicativ.

MORFOPATOLOGIE

Existenţa hiperlipoproteinemiilor are drept consecinţă fundamentală iniţierea sau agravarea evoluţiei aterosclerozei (vezi capitolul „Ateroscleroza"). Excesul de colesterol şi trigliceride acţionează asupra intimei arteriale în mod asincron şi asimetric, determinând sau favorizând: alterări ale celulelor endoteliale vasculare, cu pătrunderea mai uşoară a grăsimilor dinspre sânge în pereţi; contracţia celulelor endoteliale şi lărgirea spaţiilor dintre ele; aglomerarea trombocitelor în regiunile expuse frecării intense din partea coloanei de sânge, ceea ce duce la constituirea microtrombilor.

TABLOU CLINIC

Dintre *manifestările clinice specifice* HLP trebuie menţionate în primul rând *xantomatoza* şi *stigmatele oculare.* Xantoamele pot fi de tip eruptiv (pe fese şi coate), tendinos (tendonul lui Ahile, extensorii de la membrul superior), tuberos (la coate), palmar („palmele galbene"). Principalele stigmate oculare sunt: xantelasma, arcul cornean şi aspectul denumit *„lipemia retinalis"*. La nivelul abdomenului se constată deseori: dureri abdominale, manifestări de pancreatită, hepatosplenomegalie.

Manifestări ale aterosclerozei cerebrale, coronariene şi periferice pot fi pe primul plan al tabloului clinic. Sunt caracteristice manifestările de cardiopatie ischemică, care pot începe la vârste neobişnuit de tinere. Rareori simptomele osteoarticulare pot fi proeminente.

DATE DE LABORATOR

Testele obligatorii minime pentru caracterizarea tulburărilor lipidice *includ măsurarea colesterolului, trigliceridelor* şi a *HDL-colesterolului.* Aceste trei determinări sunt întotdeauna necesare, când se pune problema unui tratament medicamentos. Ele au şi avantajul că permit calcularea nivelului de LDL-colesterol, care este de o importanţă particulară în judecarea nevoii şi eficienţei terapiei.

Colesterolul. În prezent, se consideră că pentru un adult, valorile „normale" ale colesterolului trebuie să fie sub 200 mg/dl. La astfel de valori (5,2 mmol/l sau 200 mg/dl) riscul relativ pentru cardiopatia ischemică este mic. Depăşirea nivelului de 200 mg/dl reclamă în general iniţierea unor proceduri nefarmacologice sau farmacologice de scădere. Un nivel de 6,5 mmol/l (250 mg/dl) defineşte deja nevoia unei conduite şi unei urmăriri riguroase. Valori ce depăşesc 7,8 mmol/l (300 mg/dl) corespund hipercolesterolemiei severe, care creşte de cel puţin patru ori riscul de cardiopatie ischemică. De remarcat că aprecierea definitivă a riscului şi a implicaţiilor terapeutice ale hipercolesterolemiei trebuie făcută în corelaţie şi cu restul factorilor de risc: vârstă, sex, tensiune arterială, fumat, factori familiali etc.

Trigliceridele. Deşi există încă o serie de aspecte neelucidate, se consideră că un nivel al trigliceridelor ce depăşeşte 2,3 mmol/l (200 mg/dl) se asociază cu un risc crescut de cardiopatie ischemică. Rolul hipertrigliceridemiei ca factor de risc este mai mic decât al hipercolesterolemiei.

HDL-colesterolul. La bărbaţi, valori sub 1 mmol/l (39 mg/dl) şi mai ales sub 0,8 mmol/l (31 mg/dl) se asociază cu un risc crescut pentru cardiopatie ischemică; valori ce depăşesc 1,5 mmol/l (58 mg/dl) micşorează riscul conferit de alţi factori. Valorile echivalente de la femei sunt mai înalte: 1,2 mmol/l (46 mg/dl); 1,0 mmol/l (39 mg/dl); 1,7 mmol/l (66 mg/dl).

LDL-colesterolul se poate calcula prin formula lui Friedewald:

a) în mmol/l: LDL-colesterol = colesterol–HDL colesterol–(trigliceride/2,2);

b) în mg/dl: LDL-colesterol = colesterol–HDL colesterol–(trigliceride/5).

În centrele specializate valorile LDL-colesterolului pot fi apreciate direct, cu ajutorul ultracentrifugării. Alte tehnici de lipidologie pot fi de asemenea necesare pentru un diagnostic de fineţe.

FORME CLINICE

Clasificarea HLP se poate face după mai multe criterii. O primă clasificare, *pe criterii biochimice,* a fost prezentată anterior. O *clasificare* biochimică, mai simplă *şi mai apropiată de nevoile practicii medicale,* le subîmparte în: hipercolesterolemii; hipertrigliceridemii; hiperlipidemii combinate („mixte"). O *clasificare etiopatogenică* le împarte în HLP primare (tabelul I), şi secundare (tabelul II). HLP secundare apar în cursul unor multiple afecţiuni şi tulburările produse de acestea pot fi mascate de boala de bază. Se vor prezenta în continuare principalele particularităţi ale HLP primare (tabelul I).

TABELUL 1

Hiperlipoproteinemiile primare
(Assmann, 1993)

Forma de HLP	*Riscul de cardiopatie*	*Riscul de pancreatită*	*Colesterol plasmatic*	*Trigliceride plasmatice*	*Semne fizice (dacă sunt prezente)*
Hipercolesterolemia comună „poligenică“	+	–	↑	N	Arc cornean, xantelasma
Hiperlipidemia familială combinată	++	–	↑ sau N	↑ sau N	Arc cornean, xantelasma
Hipercolesterolemia familială	+++	–	↑↑↑	N sau ↑	Xantoame tendinoase (extensorul degetelor, tendonul lui Ahile), arc cornean, xantelasma, stenoza aortică
Hiperlipidemia cu resturi	+++	+/–	↑↑↑	↑↑	Xantoame tuberoase (coate), xantoame striate (cute palmare), xantoame tendinoase
Sindromul chilomicronemiei	–	+++	↑	↑↑↑	Xantoame eruptive (fese, coate), lipaemia retinalis, hepatosplenomegalie
Hipertrigliceridemia familială	?	++	↑	↑↑	Xantoame eruptive (fese, coate), lipaemia retinalis, hepatosplenomegalie
HDL crescute	–	–	↑	N	-

Hipercolesterolemia comună („poligenică“) este de departe cea mai frecventă cauză de creştere a valorilor colesterolului şi reflectă o interacţiune dintre multiple gene (inclusiv cele pentru apo E şi apo B) şi factorii de mediu (mai ales alimentari). Variaţiile în prevalenţa acestei forme de HLP se reflectă în diferenţele observate în diverse ţări, privind nivelul colesterolului plasmatic şi prevalenţa cardiopatiei ischemice.

Hipercolesterolemia poligenică poate fi diagnosticată prin excluderea altor cauze de hipercolesterolemie; de obicei este uşoară sau moderată. Xantoamele nu apar. Persoanele care au un istoric familial de cardiopatie ischemică ori arc cornean, sau xantelasmă sau obezitate sunt mai predispuse să prezinte valori ridicate ale colesterolului decât cele lipsite de aceste caracteristici.

TABELUL II

Hiperlipoproteinemii secundare
(Assmann, 1993)

Circumstanțe	*Principalele tulburări lipidice*
• Diabet zaharat	Trigliceride ↑ HDL ↓
• Abuz de alcool	Trigliceride ↑
• Medicamente (diuretice, contraceptive orale, retinoizi, corticosteroizi, steroizi anabolizanți, progestogene legate de testosteron)	Trigliceride și/sau colesterol ↑ HDL ↓
• Hipotiroidism	Colesterol ↑
• Insuficiență renală cronică	Trigliceride ↑
• Sindrom nefrotic	Colesterol ↑ ± Trigliceride ↑
• Colestază	Colesterol ↑
• Bulimie	Trigliceride ↑
• Anorexie nervoasă	Colesterol ↑
• Sarcină	Trigliceride ↑

Hipercolesterolemia familială este o tulburare specifică, transmisă dominant. Se datorează unui număr de mutații, care alterează funcționarea receptorului LDL. Forma heterozigotă este destul de răspândită (1 la 500 de oameni în Europa). Hipercolesterolemia familială este o boală severă, se însoțește de valori ale colesterolului de 8–12 mmol/l sau 310–460 mg/dl la adulți și reprezintă o cauză importantă de cardiopatie ischemică. Bărbații afectați au un risc de 20 de ori mai mare pentru cardiopatie ischemică și moarte cardiacă subită și dezvoltă aterom coronarian din jurul vârstei de 17 ani. La femei riscul de cardiopatie ischemică este crescut de șase ori. Valorile trigliceridelor sunt normale sau ușor ridicate.

Hipercolesterolemia, împreună cu prezența xantoamelor tendinoase la pacient sau la rudele de gradul unu, sunt caracteristici ale hipercolesterolemiei familiale. Modificările lipidice tipice plus un istoric familial de cardiopatie ischemică cu debut precoce ori detectarea unui colesterol mai mare de 8 mmol/l (310 mg/dl) la o rudă de gradul unu realizează un diagnostic probabil.

Hipercolesterolemia familială constituie un factor de risc independent pentru cardiopatie ischemică, chiar în absența fumatului, HTA sau diabetului zaharat. Această tulburare metabolică trebuie intens tratată.

Recent a fost descrisă o altă tulburare specifică, și anume: *defectul familial de apo B*, în care receptorul LDL este normal, dar legarea LDL la receptor este alterată din cauza unei mutații ce modifică structura apo B-100. În unele țări este aproape la fel de frecventă ca hipercolesterolemia familială. Un istoric

familial de cardiopatie ischemică şi xantomatoza tendinoasă sunt comune ambelor entităţi, dar nu sunt obligatoriu prezente. Nu se ştie dacă tratamentul optim diferă, astfel încât recunoaşterea defectului de apo B nu este necesară în mod curent pentru terapie ori prognostic.

Hiperlipidemia cu resturi este cunoscută drept HLP tip III. Este mai puţin răspândită, dar reprezintă o cauză serioasă de cardiopatie ischemică, arteriopatie periferică şi ateroscleroză carotidiană. Se exprimă cel mai adesea în viaţa adultă. Colesterolul şi trigliceridele sunt mult crescute: 8–12 mmol/l (310–460 mg/dl), respectiv 8–12 mmol/l (700=1400 mg/dl). Xantoame cutanate tipice apar în cutele palmare şi regiunea coatelor, dar adeseori lipsesc. Creşterile marcate ale colesterolului şi trigliceridelor, însoţite de xantoame, fac foarte probabil diagnosticul de hiperlipidemie cu resturi. Confirmarea diagnosticului se obţine într-un laborator specializat şi reclamă fenotiparea apolipoproteinei E şi/sau ultracentrifugarea lipoproteinelor; acestea arată fenotipul E 2/2 şi un raport molar colesterol-trigliceride în VLDL ce depăşeşte 0,6.

Tulburarea apare în forme poligenice şi dominante şi este frecvent favorizată de obezitate, diabet sau hipotiroidie la persoane ce moştenesc fenotipul E 2/2.

O parte din afecţiunile care produc hiperlipidemie cu resturi pot fi corectate. La unii pacienţi dieta se dovedeşte eficientă. Terapia eficientă a acestui tip de dislipidemie se face cu medicamente din categoria fibraţilor; eficiente sunt de asemenea şi statinele.

Hiperlipidemia familială combinată este întâlnită frecvent în clinică. Mulţi membri ai familiei dezvoltă cardiopatie ischemică, în prezenţa unei hiperlipidemii moderate. De fapt, modificările lipidice variază: colesterolul şi trigliceridele pot fi crescute împreună sau singure; HDL-colesterolul este de obicei redus. Valorile tipice de colesterol sunt 6–9 mmol/l (230–350 mg/dl), iar cele ale trigliceridelor de 2–6 mmol/l (175–520 mg/dl).

Diagnosticul se bazează în prezent pe studiul familial, ce arată un model moştenit dar variabil de hiperlipidemie, asociat unui istoric puternic de coronaropatie. Valorile serice ale apo B sut uzual ridicate. Mulţi pacienţi răspund la dietă, dar medicaţia se poate dovedi necesară pentru corectarea dislipidemiei.

Hipercolesterolemia datorată HDL crescute. Valori neobişnuit de înalte ale HDL-colesterolului pot conduce la valori moderat crescute ale colesterului seric. Această modificare biologică este relativ comună şi benignă. Poate fi întâlnită la femei în perioada postclimacterică, uneori asociată cu terapia hormonală substitutivă, la atleţii slabi şi antrenaţi intensiv, după unele medicamente, ca fenitoina şi fenobarbitalul. De regulă, nu este necesar nici un tratament.

Hipertrigliceridemia severă. Un nivel mult crescut al trigliceridelor de 10–100 mmol/l (870–8 700 mg/dl) poate fi secudar mai ales abuzului de alcool şi diabetului zaharat. Există însă şi forme moştenite: hipertrigliceridemia familială, sindromul chilomicronemiei şi (dacă sunt prezente valori similar crescute de colesterol) hiperlipidemia cu resturi.

Diagnosticul diferenţial al acestui tip de dislipidemie este adesea dificil, mai ales când factorii genetici şi câştigaţi sunt prezenţi simultan. În majoritatea cazurilor este necesar un centru specializat în lipidologie, pentru diagnostic şi urmărire.

Sindromul chilomicronemiei este o perturbare rară, prezentă în copilărie sau în viața adultă, în care nivelul trigliceridelor este mult crescut: 10–50 mmol/l (870–4 350 mg/dl). Se poate manifesta prin dureri abdominale severe și repetate, datorate pancreatitei acute. Pot fi prezente xantoame eruptive pe fese, coate și în alte zone. Ficatul și splina pot fi mărite și se poate găsi lipaemia retinalis. Nu există dovada unui risc crescut de coronaropatie.

Tulburarea are două cauze distincte, ambele cu transmitere recesivă. Diagnosticarea și tratarea printr-o dietă foarte săracă în grăsimi trebuie făcută într-un centru specializat.

Hiperlipoproteinemiile secundare sunt prezentate sintetic în tabelul II. Ele sunt entități relativ frecvente. De menționat că o hiperlipidemie severă poate rezulta prin combinarea unei perturbări lipidice genetice cu una secundară; de exemplu: o hipertrigliceridemie primară plus diabet sau abuz de alcool.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. Dificultățile în realizarea diagnosticului pozitiv pornesc de la faptul că HLP pot evolua multă vreme asimptomatic, că sunt heterogene din punct de vedere etiologic și că se asociază cu alte afecțiuni. Anamneza, ancheta genetică, examenul obiectiv, unele teste dietetice aduc date importante de diagnostic. Esențiale sunt însă explorările paraclinice, în special analiza lipidologică. Tipizarea unei HLP se constituie ca o etapă diagnostică dificilă, dar foarte folositoare.

Diagnosticul diferențial ridică două probleme importante: a) diferențierea formelor primare de cele secundare, pentru ultimele existând resurse terapeutice specifice; b) diferențierea tipurilor de HLP, care poate necesita uneori tehnici de lipidologie mai delicate.

Xantomatoza, considerată separat, poate fi uneori confundată cu alte stigmate dermatologice.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

O parte din HLP sunt diagnosticate, în timp ce altele rămân nedescoperite. Pentru cele depistate, în funcție de tratament și de eficiența sa, există câteva posibilități evolutive: 1) nominalizarea tabloului lipidic și lipoproteinic, ce poate fi permanentă sau doar trecătoare; 2) ineficiența terapiei, datorită erorilor sau persistenței factorilor etiopatogenici.

La HLP se pot asocia alți factori de risc vascular (HTA, diabet, fumat etc.), împreună contribuind la producerea și accelerarea aterogenezei.

PROGNOSTIC

Atât prognosticul vital, cât și cel funcțional și al capacității de muncă depind de forma de HLP, fiind rezervat în formele primare, familiale, în special la homozigoți. Prognosticul este, de asemenea, corelat cu nivelul lipidelor și

lipoproteinelor serice, precocitatea şi severitatea manifestărilor aterosclerotice, răspunsul la tratament, asocierea cu alţi factori de risc pentru cardiopatie ischemică, cooperarea pacient-medic.

TRATAMENT

Obiectivul fundamental al terapiei hiperlipoproteinemiilor este de fapt ameliorarea morbidităţii şi mortalităţii prin ateroscleroză; privită în ansamblu, această terapie face parte din profilaxia aterosclerozei. Scopul imediat este scăderea lipidelor şi lipoproteinelor sanguine, până la concentraţii normale pentru vârsta respectivă, ori cât mai aproape de valorile normale şi menţinerea la acest nivel în condiţii de activitate obişnuită.

Metodele de tratament sunt: 1) regimul alimentar; 2) exerciţiul fizic; 3) medicaţia hipolipemiantă; 4) tratametul chirurgical. Alegerea şi aplicarea mijloacelor terapeutice depinde de diagnosticul complet al perturbării lipidice (tip de HLP, etiologie, complicaţii vasculare); de încercările terapeutice anterioare şi eficienţa lor; de posibilităţile pacientului de a urma indicaţiile date.

În principiu, tratamentul începe prin aplicarea regimului alimentar şi a exerciţiului fizic. Dacă, după 3-4 luni, tabloul lipidic şi lipoproteinic nu se modifică, se introduce medicaţia hipolipemiantă, fără a abandona primele metode. În caz excepţional se ajunge la intervenţie chirurgicală.

Dieta. Importanţa dietei în terapeutica HLP este foarte mare, dar eficacitatea sa depinde de tipul HLP, de factorii patogeni şi – în mod decisiv – de cooperarea pacientului.

Scăderea în greutate, la persoanele obeze, determină reduceri ale colesterolului şi trigliceridelor şi creşterea HDL-colesterolului. Obiectivul ideal este o reducere a indicelui de masă corporală sub 25, însă pentru mulţi pacienţi trebuie fixat un obiectiv mai puţin ambiţios, dar mai realist. Medicul şi pacientul trebuie să convină asupra unui program corespunzător de reducere a greutăţii.

Dieta hipolipidică comportă unele probleme. Sunt autori care recomandă o dietă unică pentru aproape toate formele de HLP (tabelul III); alţii preferă nuanţarea dietei, în raport cu tipurile de HLP (tabelul IV). Este obligator să se reducă substanţial ingestia de grăsimi saturate, care trebuie înlocuite prin glucide complexe şi grăsimi nesaturate. Fibrele conţinute în fructe, fasole, mazăre, linte, cereale contribuie la scăderea colesterolului.

Înlocuirea grăsimilor saturate numai prin glucide descreşte LDL-colesterolul, dar poate ridica trigliceridele şi reduce HDL-colesterolul. Hidrogenarea uleiurilor vegetale, o practică industrială comună, produce acizi graşi de tip „trans", care se comportă similar grăsimilor saturate. Ingestia lor trebuie scăzută. Este de asemenea recomandată reducerea ingestiei alimentelor cu mult colesterol: gălbenuş, măruntaie, unele crustacee. În linii generale, se poate spune că introducerea dietei hipolipidice se soldează cu o diminuare de 20–25% a colesterolului plasmatic după aproximativ trei săptămâni; există totuşi diferenţe individuale foarte însemnate în privinţa răspunsului la dieta hipolipidică, în special în raport cu tipul HLP.

TABELUL III

Dieta hipolipidică

Principii	*Procentaj*	*Surse alimentare*
Scăderea grăsimilor (în general) Scăderea grăsimilor saturate	< 30% din energie 7–10% din energie	Se evită: unt, margarină grea, lapte integral, smântână, înghețată, brânză grasă, cărnuri grase, cârnați, aluaturi, cafea, uleiuri hidrogenate, ulei de cocos și palmier
Creșterea alimentelor bogate în proteine (și sărace în grăsimi saturate)		Pește, pui, curcan, vițel, miel, vânat
Creșterea glucidelor complexe; creșterea fibrelor alimentare; creșterea legumelor	Aprox. 35 g/zi fibre, din care jumătate să provină din legume și fructe	Toate fructele, inclusiv cele uscate; toate vegetalele proaspete sau înghețate; fasole, mazăre, linte, cereale nerafinate, inclusiv ovăz
Scăderea colesterolului din dietă	< 300 mg/zi	Permise până la două gălbenușuri pe săptămână și ficat de maximum două ori pe lună; celelalte organe interzise
Creșterea moderată a folosirii uleiurilor mono- și poli-nesaturate	Mono: 10–15% din energie Poli: 7–10% din energie	Ulei de măsline, de floarea-soarelui, de porumb și produse bazate pe acestea

O *dietă mai strictă* poate fi încercată la acei pacienți la care răspunsul este nemulțumitor după prescripțiile obișnuite. În aceste situații se prescrie o alimentație semivegetariană, care necesită completări ce se stabilesc de către dieteticieni avizați. Nu orice pacient tolerează restricțiile alimentare severe pentru o perioadă îndelungată.

Pentru sindromul chilomicronemiei proporția de grăsimi din alimentație trebuie să fie mult mai joasă decât în dieta hipolipidică obișuită.

Alcool, cafea și alte băuturi. Cafeaua preparată prin fierbere prelungită poate crește colesterolul și de aceea trebuie evitată. Nu există dovezi similare pentru ceai. Alcoolul, în doze mici, nu are efecte negative asupra colesterolului, dar hipertrigliceridemia primară poate fi agravată de alcool.

Exercițiul fizic. Este indicat în orice formă de HLP, dar mai ales acolo unde coexistă excesul ponderal. Exercițiile fizice regulate se prescriu în raport cu vârsta, sexul, starea aparatului cardiovascular și a celui locomotor etc. Deosebit de folositoare sunt eforturile moderate, zilnice (cum ar fi mersul pe jos timp de 1–2 ore). Se pare că HLP tip IV, III și IIb răspund cel mai bine la astfel de măsuri.

Medicația. În tabelul V sunt prezentate cele mai utilizate preparate hipolipemiante, cu dozele terapeutice.

Tratamentul dietetic în raport cu tipurile de hiperlipoproteinemie

Principii și parametri	*Tipul I*	*Tipul IIa*	*Tipurile IIb și III*	*Tipul IV*	*Tipul V*
Principii generale	hipolipidic 25–35 g/zi	colesterol ↓↓↓ raport P/S mult crescut	colesterol ↓ distribuție calorică: 20% proteine 40% glucide 40% lipide (P > S)	glucidele: 40% din rația calorică (cu predominanța fibrelor alimentare) colesterol moderat redus. P > S	restricție lipidică: 30% din calorii (P > S); glucidele: 50% din rația calorică (fibre alimentare); colesterol moderat redus
Calorii	fără restricție	fără restricție	restricție calorică până la atingerea greutății ideale		
Proteine	fără restricție	fără restricție	hiperproteinic	fără restricție (dar în limitele rației calorice)	hiperproteinic
Glucide	fără restricție	fără restricție	cca 40% din rația calorică; să predomine fibrele; se interzic zaharurile rafinate și suprarafinate		
Lipide	limitate la 25–35 g/zi, reducerea acizilor grași saturați	lipide polinesaturate fără restricție	40% din totalul rației calorice	fără restricție, dar în limitele rației calorice	30% din totalul rației calorice, maximum 70 g/zi
P/S	fără importanță	mult crescut 1,8–2,8	P > S	P > S	P > S
Colesterol	fără restricție	restricție maximă; unica sursă de colesterol va fi carnea	restricție (sub 300 mg/zi); unica sursă de colesterol va fi carnea	restricție moderată: 300–500 mg/zi	restricție moderată
Alcool	nu se recomandă	limitat	limitat; în cazul formelor dependente de alcool se va interzice	limitat; în cazul formelor dependente de alcool se va interzice	nu se recomandă

P = lipide polinesaturate
S = lipide saturate

Rezinele chelatoare de acizi biliari. Colestiramina și colestipolul sunt medicamente larg folosite în tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote la adulți și copii, ca și la pacienții cu hipercolesterolemie comună, la care nu s-au obținut rezultate prin dietă. Aceste substanțe nu sunt absorbite și funcționează prin scăderea reabsorbției intestinale a acizilor biliari. Rezultă o

TABELUL V

Medicamente hipolipemiante uzuale şi dozajul lor
(Assmann, 1993)

Clase de medicamente şi preparate	*Aspecte privind dozarea*
Inhibitori ai HMG-CoA reductazei	Se administrează sub formă de tablete
Lovastatin	10–80 mg/zi în doză unică, seara, la ultima masă sau în doze divizate
Pravastatin	5–40 mg seara
Simvastatin	5–40 mg seara
Rezine	*Se administrează sub formă de pulberi amestecate cu* lichide. Se dau de două ori pe zi, la mese ori o dată pe zi (în doze mici)
Colestiramină	4–24 g/zi
Colestipol	5–30 g/zi
Derivaţi ai acidului fibric	Se administrează sub formă de tablete ori capsule
Bezafibrat	200 mg × 3/zi ori 400 mg × 1/zi (forma cu eliberare lentă)
Ciprofibrat	100 mg/zi
Fenofibrat	100 mg × 3/zi ori 200 mg × 1/zi
Gemfibrozil	600 mg × 2/zi ori 900 mg × 1/zi
Acid nicotinic	*Disponibil ca tablete de la 25 mg la 500 mg, de asemenea* în forme cu eliberare lentă. Doza de pornire: 100 mg × 3. Se creşte până la 2–6 g/zi

producţie crescută de acizi biliari, care depletizează celulele hepatice de colesterol, inducând astfel o activitate crescută a receptorilor LDL de pe aceste celule. Drept rezultat, catabolismul LDL este sporit şi valorile colesterolului plasmatic scad cu 20–30%. Valorile trigliceridelor şi HDL-colesterolului pot creşte moderat.

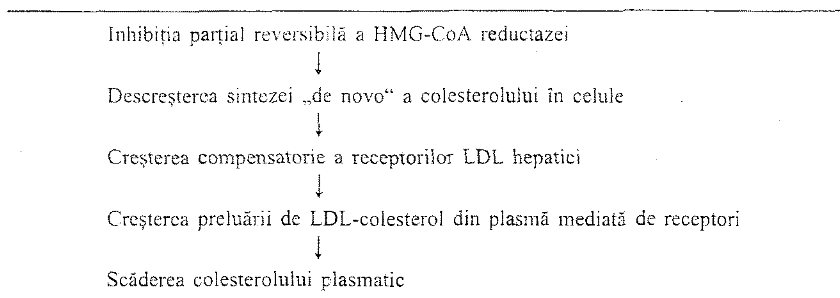
Efectele adverse cele mai importante sunt constipaţia (care poate fi prevenită prin creşterea ingestiei de fibre din cereale) şi disconfortul gastrointestinal. Medicamentele interferă cu absorbţia acidului folic şi a altor substanţe. Uneori este nevoie de o suplimentare de acid folic. Colestiramina se prezintă în pliculeţe a 4 g, iar colestipolul în pliculeţe a 5 g.

Inhibitorii de hidroxi-metil-glutaril-coenzimă A reductaza (HMG-CoA-R) (statinele) sunt cele mai promiţătoare medicamente hipocolesterolemiante. Ele sunt captate de ficat şi acţionează asupra unei enzime cheie din biosinteza colesterolului; HMG-CoA reductaza catalizează conversia HMG-CoA la mevalonat; această conversie reprezintă o etapă precoce din procesul de formare a colesterolului. Astfel se reduce concentraţia de colesterol în celula hepatică, ceea ce măreşte producţia de receptori LDL hepatici. Efectul hipocolesterolemiant este realizat prin creşterea preluării colesterolului plasmatic de către receptorii LDL din ficat (tabelul VI). Statinele reduc, de asemenea, producţia de VLDL şi IDL, ceea ce poate contribui la micşorarea trigliceridelor şi co-

lesterolului în alte forme de hiperlipidemie. Dintre cele trei substanțe avizate până acum pentru uzul clinic (tabelul V), cel mai puternic ca acțiune pare să fie simvastatinul.

TABELUL VI

Mecanismul de acțiune al inhibitorilor HMG-CoA reductazei
(Farmer și colab., 1990)


Inhibiția parțial reversibilă a HMG-CoA reductazei
↓
Descreșterea sintezei „de novo" a colesterolului în celule
↓
Creșterea compensatorie a receptorilor LDL hepatici
↓
Creșterea preluării de LDL-colesterol din plasmă mediată de receptori
↓
Scăderea colesterolului plasmatic

Acesta este un derivat sintetic al unui produs de fermentație din *Aspergillus terreus*. După ingestia orală, medicamentul respectiv – aflat sub formă de lactonă inactivă – este hidrolizat la β-hidroxiacidul corespunzător și sub această nouă formă acționează ca inhibitor al HMG-CoA reductazei. Formula empirică a simvastatinului este $C_{25}H_{38}O_5$, iar formula structurală este redată în figura 1. Preparatul comercial Zocor (Merck) se prezintă sub formă de tablete, conținând 5 mg, 10 mg, 20 mg sau 40 mg de simvastatin.

Statinele par să fie bine tolerate. Se pot totuși semnala creșteri ale enzimelor hepatocelulare; de aceea se recomandă monitorizarea lor la 6 săptămâni, la 3 luni și ulterior la fiecare perioadă de 6 luni.

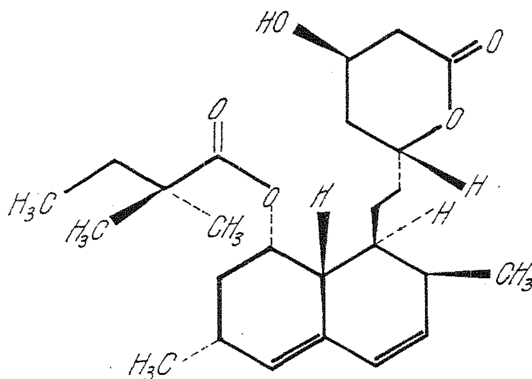


Fig. 1. – Hiperlipoproteinemii

O creștere a transaminazei (ALT) de peste 3 ori față de limita superioară a normalului impune oprirea medicației. Alte efecte secundare sunt moderate: dureri și slăbiciune musculară, tulburări gastrointestinale, cefalee.

Fibrații (fenoxi-izobutirații) cresc activitatea lipoproteinlipazei, mărind catabolismul trigliceridelor-VLDL și promovează transferul colesterolului din VLDL la HDL. Producția de VLDL pare să fie redusă. Unele preparate, cum ar fi clofibratul, sporesc excreția biliară de colesterol. În consecință, trigliceridele plasmatice sunt efectiv scăzute și HDL-colesterolul crește. Fibrații mai noi sunt eficienți în scăderea colesterolului și sunt bine tolerați.

Dintre efectele adverse mai importante sunt: tulburări gastrointestinale, miopatie, modificări ale enzimelor hepatocelulare. Clofibratul crește incidența litiazei biliare și actualmente este rareori prescris.

Acidul nicotinic este un agent hipolipemiant eficient, atunci când se utilizează în doze farmacologice. Descrește producția de VLDL și LDL. Valorile trigliceridelor și – ceva mai puțin – ale colesterolului scad. Este nevoie de experiență în mânuirea sa, din cauza numeroaselor efecte secundare acute și cronice: eriten cutanat, prurit intens, tulburări gastrointestinale, hiperuricemie, perturbări hepatice etc.

Probucolul acționează ca un hipocolesterolemiant moderat. Dozajul este de 0,5 g × 2/zi. Reducerea valorilor colesterolului se datorează unei scăderi atât a LDL (5–15%), cât și a HDL (până la 25%). Medicamentul este eficient la unii pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, la care lipsesc receptorii LDL. Efecte secundare sunt gastrointestinale și tolerabile: grețuri, diaree.

Acizii grași omega-3, prezenți în uleiurile de pește, sunt eficienți în terapeutica hipertrigliceridemiei ce rezultă din valori crescute ale VLDL; ei acționează prin diminuarea producției de VLDL.

Terapia hiperlipemiantă combinată. Folosirea unui singur medicament, pe lângă dietă, se dovedește uneori insuficientă, mai ales la pacienții cu dislipidemii severe. Se pune deci problema asocierii mai multor tipuri de substanțe hipolipemiante. În hipercolesterolemia familială heterozigotă o combinație de statine și rezine este deseori necesară pentru a obține o reducere adecvată a colesterolului. Rezinele în asociere cu acid nicotinic sau fibrați sunt utile, îndeosebi la pacienții cu hiperlipidemie mixtă. Combinarea de statine cu fibrați sau acid nicotinic nu este recomandabilă.

Tratamentul chirurgical intră în discuție, de excepție în prezent, pentru cazuri extrem de dificile, cum ar fi unii pacienți cu forma homozigotă de HLP tip IIa. Prin *by-pass* intestinal se urmărește reducerea absorbției de lipide. Efectele sunt severe (slăbire, malabsorbție etc.).

PROFILAXIE

Profilaxia primară a HLP vizează în primul rând depistarea factorilor de risc hiperlipidemianți. Aceasta se referă la descoperirea focarelor de HLP familiale și la clarificarea circumstanțelor etiologice de tipul: supraalimentație, obezitate, diabet, pancreatită, stres etc. Membrii familiei pacientului nou descoperit trebuie considerați drept „hiperlipidemici potențiali".

În al doilea rând este necesară ameliorarea și suprimarea factorilor de risc hiperlipidemiant, prin: promovarea unei alimentații corecte, reducerea excesului alimentar; restrângerea alcoolului, tutunului, cafelei; creșterea regimului de efort fizic; micșorarea expunerii la stres etc.

Profilaxia secundară cuprinde pe de o parte depistarea activă a HLP (acțiune complexă, ce necesită eforturi medicale, organizatorice, financiare), iar pe de altă parte tratarea lor precoce.

Profilaxia terțiară se adresează complicațiilor HLP, ce trebuie – la rândul lor – descoperite și tratate.

În concluzie, profilaxia secundară a HLP se referă de fapt la profilaxia primară a aterosclerozei, iar profilaxia terțiară a HLP la profilaxia secundară a aceleiași maladii (vezi și capitolul „Ateroscleroza").

CAPITOLUL XXXVII

OBEZITATEA

Conf. dr. DAN CHEȚA

Este o afecțiune nutrițional-metabolică, cu largă răspândire în epoca actuală, caracterizată printr-un exces ponderal, ce depășește cu peste 20% greutatea ideală. Obezitatea este produsă printr-un aport alimentar crescut, la subiecții cu o anumită predispoziție genetică și generează numeroase complicații cardiovasculare, metabolice, locomotorii și de altă natură; tratamentul ei de bază este dietetic.

ETIOLOGIE

Frecvența obezității este în creștere. Prevalența se ridică odată cu vârsta, fiind mai mare la sexul feminin. În țara noastră se apreciază că prevalența depășește 25–30%. Prin complicații pe care le produce, obezitatea scurtează durata de viață cu cca 9–10 ani.

Factorii etiopatogenetici ai obezității sunt multipli și interdependenți. Ei ar putea fi clasificați în două grupe: individuali și de mediu (tabelul I).

Factorii individuali. *Factorii genetici.* Realizarea în laboratoare a unor linii de șoareci genetic obezi, fie prin mecanism unigenic (Ad, ob/ob, db/db, Zucker etc.), fie prin mecanism poligenic (NZO, KK, PBB etc.) a demonstrat posibilitatea existenței obezității genetice la mamifere. Dar problema este mult mai complicată în obezitatea umană, datorită dificultății de separare a factorilor genetici de cei câștigați. Prezența obezității în unele sindroame genetice (Prader–Willi, Alstrom, Lawrence–Moon–Biedl, Down, Morgagni–Morel, pseudohipoparatiroidism) reprezintă sub 1% din obezități; coexistența unor defecte specifice fac ca aceste forme de obezitate să se diferențieze foarte clar de obezitatea comună. Pe deasupra aspectelor contradictorii se poate totuși afirma că factorul genetic este prezent în obezitate (cel puțin în anumite tipuri) și că este de natură poligenică.

TABELUL I

Factorii etiopatogenetici ai obezității
(Pumarino, 1986)

Factori individuali

1. *Genetici*
   - Tipul somatic
   - Condiționarea altor mecanisme (ingestia alimentară, adipocitele etc.)
2. *Reglarea ingestiei alimentare*
   - Factori nervoși
   - Medicamente
   - Factori psihologici
3. *Factori metabolici*
   - Absorbția intestinală (?)
   - Țesutul adipos
     - țesutul adipos alb
     - țesutul adipos brun
     - echilibrul lipogeneză-lipoliză
   - Masa și activitatea musculară
   - Factorii endocrini
   - Transportul de energie și activitatea enzimatică

Factori de mediu

1. Aportul și disponibilitatea de hrană
2. Influențe familiale, sociale și culturale

Clinicienii pot lua în considerare componența genetică în situații de genul următor: ambii părinți obezi, de la vârsta sub 30 ani; un părinte, doi bunici și cel puțin un frate obez, de la vârsta sub 30 ani; greutate la naștere peste 4 000 g; mai ales când mama nu este înaltă și nici diabetică; obezitate din copilărie, inițiată sub vârsta de 2 ani și menținută cel puțin 5 ani sau după pubertate; tip somatic endomorf; absența ori influența redusă a factorilor de mediu.

Reglarea ingestiei alimentare se face printr-un sistem larg supus influenței factorilor psihologici, integrând elemente nervoase, digestive și metabolice, primind numeroase semnale și răspunzând după alternativa „a mânca" sau „a nu mânca". Disfuncționarea acestui sistem duce la clasica obezitate hipotalamică, dar este posibil ca să fie implicată și în obezitatea comună. S-au pus în evidență anomalii EEG la subiecții cu bulimie. Unele medicamente psihotrope, mai ales antidepresivele și neurolepticele, stimulează apetitul. Emoțiile și stresul pot modifica apetitul și senzația de sațietate. În cursul unor maladii psihiatrice, cum ar fi mania, există o importantă creștere în greutate.

Factorii metabolici sunt, de asemenea, importanți. Dintre aceștia o contribuție determinantă aparține proprietăților adipocitelor și țesutului adipos brun. Țesutul brun joacă un rol important în termogeneza și în reglarea metabolismului energetic, ca răspuns la expunerea la frig și la ingestia de alimente. O explicație endocrină a obezității este valabilă pentru hipotiroidie, administrarea de corticosteroizi, hiperinsulinism, insuficiența hormonului de creștere, castrare și – probabil – menopauza. Astfel de factori nu sunt totuși responsabili pentru obezitatea comună, adeseori caracterizată drept o „falsă boală endocrină".

Factorii de mediu. *Aportul și disponibilitatea de hrană.* Nou-născuții își primesc aportul alimentar în mod pasiv și acest aspect se prelungește parțial în cursul următoarelor perioade de viață. Astfel se formează anumite deprinderi, legate de tipul și cantitatea alimentelor, care pot avea o influență pe termen lung. Mai târziu, aportul și disponibilitatea de alimente dobândesc noi dimensiuni, ce pot să nu fie corelate cu nevoile nutritive. Disponibilitatea generoasă de alimente și stimularea constantă a consumului, în particular a alimentelor cu conținut glucidic crescut, reprezintă caracteristici ale societăților bogate. Acceptarea acestor presiuni depinde nu numai de factorii biologici de reglare ai ingestiei, ci și de variabilele psihologice și de deprinderile formate anterior.

Factorii familiali, sociali și culturali. Există de obicei în familie anumite „tipare" alimentare, care pot acționa pe termen lung. La acestea se pot adăuga influențe sociale și culturale (centrate pe preferințe alimentare, modularea formei corpului ș.a.). Astfel de factori sunt curent implicați în dezvoltarea și menținerea obezității.

PATOGENIE

Mecanismele de producere a obezității sunt multiple și adesea intricate.

1. *Creșterea aportului alimentar* se întâlnește în majoritatea situațiilor. Sistemul de control al ingestiei alimentare include un centru al sațietății, situat în hipotalasmusul centromedial și un centru al foamei, situat în hipotalamusul lateral. O excitare a centrului sațietății determină inhibiția centrului foamei și întreruperea ingerării de alimente. Excitarea centrului foamei induce creșterea aportului alimentar. Există desigur o integrare superioară, corticală a activității centrilor respectivi.

2. *Reducerea consumului energetic* este realizată prin scăderea cheltuielilor datorate efortului fizic și o scădere a energiei necesare procesului de termoreglare.

3. *Perturbarea metabolismului adipocitar* include: sporirea lipogenezei, reducerea lipolizei, sporirea conținutului de colesterol.

Celulele grase (adipocitele) constituie un rezervor de energie, care se extinde sau se restrânge în raport cu echilibrul energetic al organismului. Ele se dezvoltă din precursori (preadipocite), tocmai pentru a încorpora excesul de calorii nutriționale. Adipocitele își sporesc dimensiunile gradual până la o masă de cca 1 μg, după care mărirea nu mai este posibilă. Dacă aportul de energie continuă, se formează noi adipocite din precursori, astfel că numărul acestora sporește treptat și întreaga masă a țesutului adipos poate atinge dimensiuni impresionante prin hiperplazie.

Odată celulele grase formate, dediferențierea lor este dificilă. Se vorbește de „efectul roții cu clicheți", pentru că o astfel de roată se poate învârti într-un singur sens. Chiar dacă există o pierdere în greutate, numărul celulelor grase rămâne fixat. Drept urmare, mărimea adipocitelor revine spre normal sau chiar mai jos (dacă pierderea în greutate continuă).

Stimulul care duce la diferențierea adipocitelor din preadipocite nu este cunoscut. Ar putea fi implicată lipoproteinlipaza (LPL) țesutului adipos. Aceasta acționează asupra chilomicronilor și lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) din circulație, activând degradarea trigliceridelor în glicerofosfat și

acizi grași liberi (FFA). Aceştia din urmă pot intra în adipocite, se reesterifică în trigliceride şi se depun. Activitatea LPL este crescută în obezitate, fenomen despre care nu se ştie însă dacă este primar şi cauzal sau secundar.

MORFOPATOLOGIE

Masa ţesutului adipos depinde, în ultimă instanţă, de numărul şi volumul adipocitelor. Se apreciază că, în mod normal, numărul acestora s-ar situa în jurul valorii de 3×10^{10}. La copiii supraalimentaţi şi cu predispoziţie pentru obezitate există o creştere a numărului de adipocite (hiperplazie). În obezităţile constituite la vârsta adultă se poate întâlni doar o creştere de volum a celulelor adipoase (hipertrofie), fără modificări numerice. Cel mai frecvent pare să fie, de fapt, tipul mixt.

ASPECTE CLINICE

Tabloul clinic. La început este prezent doar excesul ponderal ca atare, evidenţiat prin aspectul somatic, măsurarea pliului cutanat şi prin cântărire. Treptat, din cauza încărcării hemodinamice şi respiratorii, apar palpitaţii, dispnee de efort, edeme maleolare; de asemenea apar dureri articulare, în special în zonele suprasolicitate: glezne, genunchi, lombe. Ulterior trec pe primul plan simptomele legate de complicaţii.

Date paraclinice. Pentru evaluarea riguroasă a masei ţesutului adipos se pot folosi metode laborioase, cum ar fi diluţia izotopică.

În practică sunt utilizate unele formule de calcul, ca de ex. formula Asigurărilor Metropolitane din New York:

$$GI = 50 + 0{,}75\ (I - 150) + \frac{V - 20}{4},\ \text{în care:}$$

GI = greutatea ideală (în kg); I = înălţimea (în cm); V = vârsta (în ani). Rezultatul obţinut este valabil pentru bărbaţi. În cazul femeilor, acest rezultat trebuie înmulţit cu 0,9. Obezitatea este definită prin depăşirea greutăţii ideale cu 20%.

O altă formulă este aceea a Indicelui de Masă Corporală:

$$IMC = \frac{GA}{I^2},\ \text{în care IMC = indicele de masă corporală;}$$

GA = greutatea actuală (în kg); I = înălţimea (în m). Obezitatea începe de la IMC $\geqslant$ 25.

Forme clinice. Obezitatea poate îmbrăca un aspect generalizat, sau un aspect segmentar: tipul „android", în care ţesutul adipos predomină la nivelul trunchiului şi tipul „ginoid", cu o predominanţă a ţesutului adipos în jumătatea inferioară a corpului.

Unele forme particulare de obezitate se întâlnesc în cadrul sindroamelor genetice. De asemenea obezitatea există ca o manifestare secundară în cadrul mai multor boli şi sindroame endocrine (sindrom Cushing, mixedem etc.).

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. Este relativ simplu, dacă se iau în considerare aspectul somatic, rezultatul cântăririi şi datele ce rezultă din aplicarea formulelor. Diagnosticul formei clinice şi cel al complicaţiilor sunt de asemenea obligatorii.

Diagnosticul diferenţial. *Edemul de diverse* cauze (cardiace, renale etc.) poate fi greu confundat cu obezitatea, dacă se au în vedere variabilitatea acestuia şi contextul clinico-biologic. Problema este mai dificilă atunci când excesul adipos şi excesul lichidian sunt asociate (de pildă, la un obez cu insuficienţă cardiacă).

Unele *leziuni şi tulburări nervoase* (cum ar fi o serie de tumori hipotalamice, dereglări diencefalo-hipofizare, sechele după traumatisme craniocerebrale şi meningoencefalite etc.) se pot însoţi de obezitate. În aceste situaţii obezitatea reprezintă de obicei numai o manifestare secundară, tabloul clinic fiind dominat de alte aspecte, ce orientează diagnosticul.

Obezităţile endocrine propriu-zise trebuie de asemenea diferenţiate de obezitatea comună.

Hipotiroidismul se însoţeşte de creşterea greutăţii corporale: aceasta rezultă dintr-o infiltraţie specială, eventual asociată cu exces adipos. Elementele de diagnostic sunt furnizate de examenul general al bolnavului, aproape caracteristic, şi nu de excesul ponderal.

Hiperinsulinismul (organic sau funcţional), ca sindrom separat, poate fi asociat cu surplus ponderal, dar prezintă pe prim plan hipoglicemiile caracteristice.

Sindroamele hipersuprarenaliene se asociază adeseori cu obezitate. În sindromul Cushing aceasta are dispoziţie specifică, facio-tronculară şi se însoţeşte de osteoporoză, hipertensiune arterială, vergeturi cu aspect caracteristic, hiperglicemie etc.

Insuficienţa gonadică – produsă prin variate tulburări ovariene şi testiculare – poate evolua cu obezitate, dar tabloul clinic este dominat de aspectele endocrinogenitale.

EVOLUŢIE ŞI COMPLICAŢII

În evoluţia obezităţii există mai întâi o fază „dinamică", caracterizată prin hiperfagie şi lipogeneză accentuată. Urmează o fază „statică", în care se realizează o stabilizare ponderală; de fapt, în această fază se instalează treptat numeroasele complicaţii ale bolii.

Complicaţii cardiovasculare sunt frecvente şi importante.

Hipertensiunea arterială însoţeşte aproape invariabil obezitatea. Se apreciază că frecvenţa HTA în rândul obezilor este de 50–90%. Prevalenţa HTA este de aproximativ trei ori mai mare la supraponderali decât la normoponderali. Mecanismul prin care obezitatea contribuie la ridicarea tensiunii arteriale nu este cu precizie cunoscut, dar un factor ar putea fi hiperinsulinismul, ce conduce la o reabsorbţie crescută de sodiu. Indiferent de mecanism, reducerea greutăţii la o persoană obeză conduce la scăderea valorilor tensionale, chiar fără micşorarea aportului de sodiu.

Ateroscleroza. Obezitatea pare să favorizeze dezvoltarea aterosclerozei cu aproximativ 10 ani mai devreme, datorită unui cumul al factorilor de risc vascular (dislipidemia, reducerea efortului fizic, HTA etc.).

Insuficiența cardiacă este favorizată de efortul suplimentar impus inimii, modificările hemodinamice induse în circulația pulmonară și în circulația sistemică, infiltrarea cu grăsime a pericardului și miocardului etc.

Varicele membrelor inferioare sunt, de asemenea, frecvente la obezi; ele se complică cu tromboflebite varicoase și cu tulburări trofice. Obezitatea reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru trombozele venoase profunde (în asociație și cu alți factori de risc).

Complicații metabolice. *Diabetul zaharat* de tip 2 (insulino-independent) apare adeseori pe fond de obezitate, între cele două afecțiuni fiind o strânsă legătură. Un rol major îl au hiperinsulinismul și insulino-rezistența.

Acestea rezultă mai degrabă dintr-o modificare a eliberării de insulină de către celula beta decât prin alterarea pragului la stimularea glucozică. Celula grasă mărită este mai puțin sensibilă la acțiunile antilipolitice și lipogenice ale insulinei. Un număr scăzut de receptori insulinici contribuie la insulino-rezistență, dar aceasta este de regulă mult mai importantă decât ar putea fi prezisă prin magnitudinea scăderii respective. Așadar, este de presupus existența unui defect „postreceptor". Acest defect în utilizarea glucozei apare, de asemenea, în alte țesuturi insulino-sensibile, în particular mușchiul. Ficatul răspunde și el mai puțin la insulină. Pe măsură ce insulino-rezistența devine mai profundă, captarea glucozei de către țesuturile periferice este alterată și eliberarea de glucoză a ficatului crește.

Hiperlipoproteinemiile și hiperuricemiile se asociază, de asemenea, cu obezitatea, și există un model patologic al lipoproteinelor plasmatice la obezi. Acesta se manifestă în special printr-o concentrație joasă a HDL colesterolului, dar cu LDL colesterol crescut. Hipertrigliceridemia este frecventă, datorită faptului că hiperinsulinemia și insulino-rezistența duc la o producție hepatică crescută la trigliceride.

Există o puternică legătură între greutatea corporală și nivelul acidului uric. În obezitate, clearance-ul uratului este scăzut și producția de urat este crescută. Deoarece HTA și DZ sunt de asemenea corelate cu valori crescute ale acidului uric, se poate spune că există o legătură multifactorială între hiperuricemie și obezitate.

Informații suplimentare asupra acestor aspecte pot fi găsite la capitolul „Sindromul X metabolic".

Complicații respiratorii. În obezitățile importante se produce o disfuncție ventilatorie de tip mixt (predominent restrictivă). Cu timpul se dezvoltă un tablou de insuficiență respiratorie și eventual hipertensiune pulmonară. Un aspect particular este constituit de „sindromul Pickwik": obezitate, somnolență, uneori convulsii, cianoză, policitemie secundară, insuficiență ventriculară dreaptă. Sindromul de apnee în somn este de asemenea comun la mulți obezi. Apneea poate fi obstructivă sau centrală.

Alte complicații se realizează la nivelul aparatului osteo-articular, aparatului digestiv, aparatului genital (la femei), sistemului neuropsihic. Așa, de pildă, pe măsură ce severitatea obezității crește, modificările degenerative os-

teo-articulare se accentuează. Ele predomină la membrele inferioare şi la coloana vertebrală. Litiaza biliară este şi ea mai frecventă la obezi decât la normoponderali; calculii sunt predominent de colesterol.

Anumite forme de cancer sunt mai des întâlnite la obezi. De ex.: cancerul uterin, de sân şi al veziculei biliare la femei; cancerul de colon, rect şi prostată la bărbaţi.

Obezitatea se asociază frecvent cu probleme psihologice complexe, unele dintre ele având importante consecinţe socio-familiale.

Prognosticul depinde de gradul şi vechimea obezităţii, la început, atât prognosticul vital,cât şi cel funcţional şi al capacităţii de muncă pot fi relativ favorabile; cu timpul – pe măsura apariţiei complicaţiilor – prognosticul depinde de severitatea acestora şi mai puţin de obezitate.

Obezitatea se asociază cu o mortalitate crescută. Efectul obezităţii cardiovasculare generale se realizează prin legătura cu alţi factori de risc, cum ar fi HTA, diabetul şi hiperlipoproteinemia. Totuşi obezitatea are şi o contribuţie independentă la creşterea mortalităţii, demonstrată de numeroase studii epidemiologice.

TRATAMENT

Deşi pare simplu la prima vedere, tratamentul eficient al obezităţii reprezintă în practică un deziderat greu de obţinut.

Tratamentul dietetic are rolul de bază. În esenţă, el constă din *negativarea bilanţului energetic*, prin administrarea unei raţii calorice reduse, dar care – pe cât posibil – să nu provoace un dezechilibru nutritiv. Regimul va fi deci hipocaloric, hipoglucidic, hipolipidic, normoproteic, hiposodat. În dieta obezului va creşte considerabil proporţia legumelor şi fructelor (cu un conţinut glucidic mic); acestea realizează mai uşor senzaţia de saţietate, sunt bogate în vitamine şi minerale. Este obligatorie fracţionarea meselor: 4–5 pe zi. Tabelele II şi III prezintă exemple de regimuri hipocalorice.

TABELUL II

Model de regim hipocaloric pentru o zi
(cca 1 000 calorii, 75 g proteine, 100 g glucide, 35 g lipide)

Dimineaţa:	200 ml lapte rece sau cald
Ora 10:	o chiflă (50 g) sau o felie de pâine (50 g) cu brânză de vaci sau carne fiartă slabă (50 g)
Ora 12:	o cafea neagră cu zaharină
Prânz:	• felul 1 – salate de crudităţi: din 200 g varză albă sau roşie sau ridichi, andive, salată verde, castraveţi, roşii, ardei graşi, praz cu o linguriţă de ulei, lămâie sau oţet; sau tot felul 1 – 1–2 farfurii de supă sau ciorbă, preparate din aceleaşi legume şi din aceleaşi cantităţi ca salatele (în loc de ridichi şi andive se completează cu lobodă, spanac, dovlecei, conopidă) • felul 2 – 100 g carne slabă de vacă, mânzat, pasăre, friptă, tocată şi fiartă ori înăbuşită sau preparată rasol; conserve din carne slabă sau 150 g peşte slab fiert, fript, la cuptor; conserve din peşte slab rasol, sau 150 g brânză de vaci • felul 3 – 1 măr (100 g)

TABELUL II (continuare)

Cină:	• felul 1 – 150 g cartofi fierți înăbușiți sau 200 g soteu de fasole verde sau 200 g dovlecei cu 2 lingurițe de iaurt • felul 2 – 100 g carne slabă friptă sau 150 g pește slab (sortul care nu s-a consumat la prânz) • felul 3 – 1 măr (100 g)

Recomandări generale:

- Nu trebuie consumate alimente între mesele prescrise
- Trebuie evitat abuzul de sare
- În zilele în care carnea se înlocuiește cu 5o g parizer, șuncă sau crenvurști, nu se adaugă untdelemn peste salate,ci ulei de parafină și lămâie sau oțet
- Ciorbele, supele și soteurile nu se prepară din morcov, țelină, sfeclă, mazăre verde
- Supele nu se îngroașe cu făinoase
- Supele și ciorbele se asezonează cu verdețuri aromate de tip pătrunjel, mărar, leuștean, tarhon
- Sosurile se prepară din supă de carne degresată și se dreg cu o lingură de iaurt, lămâie, verdețuri, cimbru sau dafin
- Cărnii i se dă gust cu cimbru și puțin usturoi, iar salatelor cu lămâie, oțet și chimen
- Se pot consuma lichide în cantitatea dorită, excluzându-se băuturile îndulcite și cele alcoolice
- Se interzic: zahărul, dulciurile concentrate, făinoasele, fructele uscate, fructele oleaginoase, strugurii, prunele, perele „Bergamotte" și celelalte fructe foarte dulci
- Meniurile trebuie să fie cât mai variate, pentru ca regimul să poată fi menținut timp îndelungat

TABELUL III

Model de regim hipocaloric săptămânal
(cu un total de 4 500–4 900 calorii; în medie cca 650–700 calorii pe zi)

Luni	*Marți*	*Miercuri*	*Joi*	*Vineri*	*Sâmbătă*	*Duminică*
600 calorii	1 000 calorii	numai legume și fructe	1 000 calorii	numai legume și fructe	600 calorii	1 000 calorii

Pentru zilele cu 1 000 calorii se ține seamă de indicațiile din tabelul II
Pentru zilele cu 600 calorii se pot folosi: cca 1,5 l lapte sau 2 pachete de brânză de vaci slabă sau 2 bucăți de carne slabă (150 g) sau combinații

În funcție de regimul prescris, *se poate calcula* cu aproximație *ritmul de slăbire,* însă nu întotdeauna acesta poate respecta graficele prestabilite. În caz de insuccese repetate, se poate recomanda spitalizarea bolnavilor, în scopul instituirii unui regim mai sever, sub supraveghere. Cura de slăbire este contraindicată în caz de tuberculoză pulmonară, insuficință renală, psihoze acute depresive, vârsta înaintată.

Tratamentul medicamentos are un rol ajutător. Se folosesc mai multe tipuri de medicamente.

Anorexigenele produc o scădere a aparatului. Unele acționează central, altele periferic.

Anorexigenele centrale excită centrul sațietății pe cale catecolaminică, dopaminergică sau serotoninică. În prezent, cel mai apreciat medicament din acest subgrup pare să fie dexfenfluramina, comercializată sub numele de Isomeride și Isolipan (Servier). Se prezintă în cutii cu 60 capsule a 15 mg dexfenfluramină (clorhidrat). Se administrează câte 2 capsule pe zi, dimineața și seara. Se recomandă, în general, o cură de 3 luni.

Alte medicamente cu acțiune centrală: dietilpropiona (Silutin), clorfentermina (Desopimon), fenfluramina (Ponderal) etc.

Aceste medicamente au efecte secundare și contraindicații destul de numeroase.

Anorexigenele periferice au la bază mucilagii sau zaharuri, care se îmbibă cu lichid și realizează un volum gastric crescut, determinând senzația de sațietate. Sunt inofensive, dar puțin eficiente.

Alte clase de medicamente. În obezitate se mai utilizează medicație catabolizantă (preparate tiroidiene), diuretice, medicamente ce reduc absorbția intestinală a glucidelor (Acarboza) sau a lipidelor (Colestiramina).

Exercițiul fizic, fizioterapia, psihoterapia. Pot fi de ajutor important în terapeutica obezității, cu condiția să fie folosite corect.

Se știe că efortul fizic reprezintă cel de al doilea consumator de energie al organismului, după metabolismul bazal. De aceea, cele mai eficiente metode de slăbire sunt realizate prin combinația dintre restricția calorică și exercițiile fizice. Toți pacienții cu obezitate pot beneficia de pe urma mișcării, dacă aceasta este folosită pe baza unui program rațional. În practica medicală, procedurile kinetoterapice pentru obezi includ: mersul pe jos, cura de teren, alergarea, excursiile, jocurile sportive, gimnastica medicală. Indiferent de tipul activității fizice, aceasta trebuie efectuată ritmic și cu o intensitate medie. Sunt contraindicate eforturile fizice mari, sporadice, bruște, care generează febră musculară, astenie, sete și foame excesive.

Tratamentul chirurgical poate include intervenții cu rol estetic, dar și intervenții de scurtcircuitare a unor segmente digestive. Tratamentul chirurgical nu are un rol major în tratamentul obezității și este urmat adesea de probleme complexe de patologie digestivă.

CAPITOLUL XXXVIII

DENUTRIȚIA

Conf. dr. DAN CHEȚA

Denutriția este o afecțiune nutrițional-metabolică, care apare drept consecință a pierderii echilibrului dintre procesele anabolice și cele catabolice în favoarea acestora din urmă; la baza ei stau cauze economice, sociale, culturale și medicale. Boala are un tablou morfologic, clinic și biologic particular, tratamentul este în esență de natură dietetică, iar profilaxia trebuie să se adreseze întregului complex de factori etiologici.

Termenii sinonimi sau apropiați folosiți sunt: *malnutriție caloricoprotidică, distrofie alimentară;* insuficiență alimentară; subnutriție; marasm; sindrom Kwashiorkor.

ETIOLOGIE

Denutriția primară rezultă din lipsa de aport a principiilor alimentare. Ea este corelată actualmente, în principal, cu starea de subdezvoltare a unor regiuni din Asia, Africa și America Latină, unde foametea și consecințele ei afectează încă sute de milioane de oameni, predominent copii. În decursul istoriei au existat, de asemenea, perioade îndelungate de foamete, pricinuite de războaie, secetă, migrații forțate și alte calamități.

Denutriția secundară apare în circumstanțe foarte diverse (tabelul I).

Reducerea ingestiei de alimente poate fi provocată mai des de greva foamei, de o anorexie psihică (la indivizi deprimați, cenestopați etc.), de o anorexie toxică (prin infecții, tumori, alcoolism, tabagism, saturnism), de o anorexie dispeptică, ce duce la restrângerea alimentației (gastrite anacide, rezecții gastrice, colopatii, hepatopatii etc.), de afectarea mecanică a masticației și deglutiției sau dietei neraționale.

TABELUL I

Cauzele cele mai frecvente ale denutriţiei secundare

1. **Scăderea aportului alimentar**
   Greva foamei
   Inapetenţă
   - cauze funcţionale: anorexie nervoasă, nevroze, psihoze
   - cauze organice: rezecţii gastrice, neoplasme, colopatii, afecţiuni hepatice, boli endocrine, insuficienţă cardiacă cronică, insuficienţă renală cronică
   - intoxicaţii: anticonvulsivante, digitalice

   Vărsături incoercibile
   Afectarea masticaţiei şi deglutiţiei: traumatisme bucale, edentaţie, pareze şi paralizii faciale, stenoze esofagiene
2. **Creşterea pierderilor calorico-proteice**
   Diaree, hemoragii, exsudate, proteinurii, glicozurii, arsuri, supuraţii
3. **Creşterea consumului energetic**
   Efort fizic excesiv, febră, boli consumptive, agitaţie psihomotorie
4. **Tulburări de digestie şi absorbţie intestinală**
   Diminuarea secreţiilor digestive: hipo- sau aclorhidrie, icter mecanic, pancreatite cronice, enterite
   Hipermotilitate gastro-intestinală: evacuare gastrică rapidă (postgastrectomie), enterocolopatii
   Reducerea suprafeţei de absorbţie intestinală: neoplasm intestinal, rezecţii, anastomoze
   Afectarea absorbţiei intestinale: deficite enzimatice, carenţe vitaminice, tulburări ale circulaţiei intestinale
5. **Perturbări ale stocării şi utilizării energiei**
   Diabet zaharat dezechilibrat, hipertiroidism, hepatopatii cronice

Mărirea pierderilor se întâlneşte în sindroame diareice, proteinurii, glicozurii importante, hemoragii repetate, arsuri întinse, supuraţii cronice.

Sporirea nevoilor nutritive este comună în activitatea fizică crescută, perioade de creştere rapidă, febră, hipertiroidism, agitaţie psihomotorie etc.

În ţările dezvoltate denutriţia este cel mai adesea de tip secundar, şi afectează atât copiii, cât şi adulţii. Lucrări recente confirmă frecvenţa ridicată a denutriţiei secundare la pacienţii spitalizaţi din Europa şi America de Nord.

PATOGENIE

Scăderea aportului alimentar are două consecinţe esenţiale: un deficit caloric global, care obligă organismul să-şi mobilizeze rezervele energetice (în special pe cele din ţesutul adipos) şi rezervele proteice, ceea ce duce la scăderea în greutate; pe de altă parte, *carenţa în principii nutritive indispensabile* (aminoacizi, minerale, vitamine). Majoritatea tulburărilor sunt legate de insuficienţa calorică globală, dar mai ales de carenţa proteică. Ea antrenează un deficit energetic, plastic şi enzimatic, de unde scăderea ponderală a majorităţii organelor, reducerea metabolismului bazal, a tensiunii arteriale, bradicardia, adinamia şi astenia. *Există numeroase şi profunde tulburări metabolice şi hormonale.*

Astfel, se constată scăderea insulinemiei, creşterea eliberării de noradrenalină şi a hormonului de creştere, creşterea concentraţiei sanguine a glucocor-

ticoizilor, având drept urmare susținerea gluconeogenezei. Paralel cu reducerea insulinemiei se notează apariția unei insulino-rezistențe, indusă de creșterea eliberării de acizi grași, a cortizonului, epinefrinei și hormonului de creștere. Toate aceste modificări endocrine duc la: menținerea homeostaziei energetice prin creșterea glicolizei și lipolizei, mobilizarea aminoacizilor, reducerea stocurilor de glicogen, lipide și proteine.

Există, de asemenea, *modificări ale spațiilor lichidiene:* o expansiune a lichidelor extracelulare în detrimentul sectorului intracelular; așa-numitul „edem de foame" coexistă cu o stare de exicoză.

Sunt de subliniat *consecințele stării de denutriție asupra principalelor aparate și sisteme.* Astfel, se înregistrează modificări cantitative și calitative la nivelul cordului, confirmate de studiile experimentale: scăderea contractilității ventriculului stâng, reducerea glicogenului miocardic, atrofie miofibrilară, edem interstițial. Parenchimul pulmonar este puțin afectat, dar există modificări substanțiale ale funcției pulmonare, datorate pierderii de masă și putere a mușchilor respiratori. Motilitatea gastrică este încetinită, iar secreția gastrică este diminuată. La nivelul intestinului subțire apar modificări importante, în special atrofia mucoasei și pierderea vililor. Modificări hepatice de amploare se notează în kwashiorkor. Masa rinichilor poate scădea de asemenea. O parte din perturbările endocrine au fost deja menționate; la acestea se adaugă perturbări ale tiroidei și gonadelor.

Efectele denutriției asupra sistemului imunitar sunt ample și se extind asupra tuturor componentelor acestuia. Dificitul imunologic are drept consecință o creștere a susceptibilității de infecții. Hematopoieza este și ea afectată.

MORFOPATOLOGIE

Țesuturile sunt interesate în următoarea ordine: țesutul adipos, apoi cel muscular, osos, parenchimele „nobile" (afară de sistemul nervos), tubul digestiv. Se ajunge treptat la scăderea anatomică și funcțională a glandelor endocrine. În denutrițiile avansate se descriu leziuni hepatice constând în principal în congestie, edem, infiltrație, steatoză.

ASPECTE CLINICE

Tablou clinic. Pierderea în greutate este un simptom fundamental; se vorbește de „denutriție" atunci când deficitul ponderal depășește 15% din greutatea ideală. În aceste condiții, măsurarea pliului cutanat pe fața posterioară a brațului dă valori sub 4 mm la bărbați și sub 8 mm la femei.

Ancheta alimentară, care trebuie efectuată cu perseverență, pune în lumină carența calorico-protidică.

Denutritul prezintă, de asemenea, astenie, fatigabilitate, reducerea rezistenței la frig și la infecții, piele uscată, eventual edem, hipotensiune și bradicardie, parestezii ale extremităților, dureri osoase, ptoze viscerale, tulburări genitale etc. De obicei lipsesc semnele unor avitaminoze majore.

Forme clinice. *Denutriția acută* apare la indivizii supuși unui post complet. Ritmul slăbirii este accentuat în primele zile, apoi se încetinește. Funcțiile biologice diminuă: temperatura și metabolismul bazal scad, scaunele se răresc, pulsul ajunge la 40–50/min. Potasemia crescută atestă existența topirii musculare. Urina devine acidă din cauza cetonuriei, rezerva alcalină scade. Dacă postul este întrerupt la vreme, recuperarea se face rapid.

Denutriția subacută s-a întâlnit mai ales în lagărele de concentrare, ca o consecință a rațiilor alimentare de numai 1 000–1 400 calorii, cu 30–40 g proteine pe zi. Subiecții sunt palizi, astenici, inerți, cu o reducere masivă a paniculului adipos și a maselor musculare. Tulburările digestive sunt frecvente: senzație de foame și crampe abdominale, tulburări dispeptice, tulburări de tranzit. Tensiunea arterială scade, îndeosebi valorile maximei; pe de altă parte, presiunea venoasă este crescută. Edemul, adeseori prezent, are câteva particularități: apare după o scădere considerabilă în greutate; este precedat și însoțit de poliurie. Apar, de asemenea, așa-numitele „osteopatii de foame". Manifestările nervoase sunt de tip polinevritic și se asociază uneori cu tulburări psihice. Sunt, de asemenea, prezente: anemie carențială, tulburări genitale (amenoree, reducerea potenței, hipotrofie genitală), semne de carență vitaminică (B_2, PP).

Denutriția la copil prezintă aspecte particulare. După unii autori, diagnosticul trebuie să se bazeze pe cel puțin trei semne, dintre care unul de ordin antropometric. Semnele clinice sunt: faciesul de aspect lunar, modificarea părului, depigmentarea facială, hepatomegalia fără splenomegalie, edemele. Semnele antropometrice importante sunt: raportul piept/cap sub 1, circumferința brațului sub 80% din valoarea standard, greutatea în raport cu înălțimea sub 80% din valoarea standard.

Sindromul de denutriție proteică primară al copiilor din țările subdezvoltate a primit denumirea de *„kwashiorkor"*. Edemul este absolut necesar pentru a pune acest diagnostic. Termenul de „marasm" se poate folosi atunci când copilul are 60% din greutatea ideală și când lipsesc edemele sau alte semne specifice. S-a afirmat că kwashiorkor-ul rezultă dintr-o deficiență proteică cu aport energetic relativ suficient, iar marasmul dintr-o deficiență combinată proteică și calorică. După alți autori, nu ar exista această deosebire.

De fapt kwashiorkor-ul este rezultatul unei agresiuni multilaterale (nutrițională, infecțioasă, parazitară și psihologică), ce atinge copiii expuși unor condiții social-economice foarte vitrege. Există o reducere a proteinelor în organism până la 2/3 din valoarea normală. Ficatul este sever atins. Copiii prezintă diaree, anemie, tulburări neuropsihice.

Denutriția iatrogenă este produsă prin indicații dietetice nejustificate sau prin intervenții chirurgicale invalidante.

Există numeroase alte forme de denutriție care sunt legate de stări patologice bine definite: denutriția cronică; denutriția vârstnicilor; denutriția din anorexia mentală (oligofagia psihonevrotică); denutriția din alcoolismul cronic etc.

Date paraclinice. În denutriția cronică *proteinele circulante* scad sub 6 g%, scăderea interesând mai ales albuminele. Pierderea unui gram de albumine plasmatice echivalează cu pierderea a 30 g proteine tisulare. Scad, de asemenea, ureea și creatinina.

Există *tulburări ale metabolismului glucidic:* hipoglicemie, iar uneori un așa-numit „diabet de foame".

Lipidele și colesterolul au tendința să scadă; de asemenea, fosforul și calciul sanguin. În schimb potasemia crește prin catabolism muscular. *În denutrițiile acute* sau severe se pot întâlni *tulburări acido-bazice* (acidoza de post). Apare o *anemie* de tip hipocrom și microcitar. Se constată deficiența unor parametri imunologici, cum ar fi: scăderea numărului total de limfocite, anergia la teste cutanate ș.a.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. Stabilirea diagnosticului de denutriție este simplă doar în aparență. De fapt, cântărirea și evaluarea bilanțului azotat nu sunt suficiente. Trebuie să se efectueze, obligatoriu, o anchetă alimentară riguroasă și un examen clinico-biologic complet.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial cel mai important este cel dintre denutriția primară și formele secundare. Cauzele denutriției secundare trebuie depistate cu grijă. În afara caracteristicilor proprii fiecărei entități, elementul de diferențiere cel mai însemnat în majoritatea situațiilor este rezistența la tratamentul alimentar. Reamintim că una dintre cauzele de eroare cele mai frecvente în diagnosticul etiologic al denutriției, îl reprezintă existența unui neoplasm, neajuns în faza de diagnostic cert.

Deseori așa-zisele „ptoze abdominale“ sunt expresia unei denutriții neluate în considerație.

Deosebirile dintre denutriție și „slăbirea constituțională“ constau în lipsa asteniei, a anemiei, și existența unei alimentații normale sau chiar exagerate, în cazul acesteia din urmă.

De asemenea, denutriția și avitaminozele nu trebuie confundate între ele, deși au numeroase puncte comune. Tabelul II prezintă o sinteză asupra manifestărilor clinice ale tulburărilor nutriționale la adulți.

TABELUL II

Simptome și semne clinice de nutriție inadecvată la pacientul adult
(adaptare după Russell, 1992)

Simptome sau semne clinice		Factorul nutritiv perturbat
Generale:	Scădere în greutate	Calorii
	Pierderea apetitului	Proteine-energie
Piele:	Eritem psoriaziform, descuamare de tip eczematos	Zinc
	Paloare	Acid folic, fier, vit. B_{12}, cupru
	Hipercheratoză foliculară	Vitamina A
	Peteșii perifoliculare	Vitamina C
	Dermatită exfoliativă	Proteine-energie, niacină,
	Echimoze	Riboflavină, zinc, vit. C, vit. K
	Modificări pigmentare	Niacină, proteine-energie
	Dermatoză scrotală	Riboflavină
	Îngroșarea și uscăciunea pielii	Acid linoleic

Cap:	Slăbiciunea mușchilor temporali	Proteine-energie
Păr:	Rar și subțire, depigmentat	Proteine
	Ușor de smuls	
Ochi:	Alterarea vederii nocturne	Vitamina A, zinc
	Fotofobie, arsuri, inflamare conjunctivală	Riboflavină, vit. A
	Vascularizație corneană	Riboflavină
	Xerosis, pete Bitot, cheratomalacie	Vitamina A
Gură:	Glosită	Riboflavină, niacină, acid folic, vit. B_{12}, piridoxină
	Sângerare gingivală	Vit. C, riboflavină
	Cheiloză	Riboflavină
	Stomatită angulară	Riboflavină, fier
	Reducerea sensibilității gustative	Zinc
	Fisuri linguale	Niacină
	Atrofie linguală	Riboflavină, niacină, fier
	Limbă roșie și striată	Niacină
	Seboree nazo-labială	Piridoxină
Gât:	Gușă	Iod
	Mărirea parotidelor	Proteine
Torace:	Mătănii costale	Vitamina D
Abdomen:	Diaree	Niacin, acid folic, vit. B_{12}
	Distensie	Proteine – energie
	Hepatomegalie	Proteine – energie
Extremități:	Edeme	Proteine, tiamină
	Înmuierea oaselor	Vit. D, calciu, fosfor
	Friabilitate osoasă	Vitamina D
	Dureri osteo-articulare	Vitamina C
	Slăbire musculară	Proteine, calorii, vit. D, seleniu, NaCl
	Friabilitate și durere musculară	Tiamină
	Hiporeflexie	Tiamină
	Ataxie	Vitamina B_{12}
Unghii:	Distrofie unghealǎ	Fier
	Linii transverse	Proteine
Neurologice:	Tetanie	Calciu, magneziu
	Parastezii	Tiamină, vit. B_{12}
	Pierderea reflexelor, scăparea piciorului	Tiamină
	Pierderea sensibilității vibratorii și de postură	Vitamina B_{12}
	Demență, dezorientare	Niacină
Sânge:	Anemie	Vitaminele E, B_{12}, acid folic, fier, piridoxină
	Hemoliză	Fosfor

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Denutriția poate îmbrăca *forme acute, subacute* și *cronice*. Adeseori poate evolua tăcut, nefiind luată în considerație decât în prezența unor complicații. Dintre acestea tuberculoza pulmonară și susceptibilitatea față de infecții, datorată scăderii puterii de apărare, sunt complicațiile cele mai frecvente.

În schimb, denutriția poate influența relativ favorabil o serie de boli, cum ar fi diabetul zaharat, guta, evoluția aterosclerozei.

Prognostic. În formele moderate de denutriție primară prognosticul este bun, dacă se intervine cu competență și în timp util. Prognosticul funcțional și al capacității de muncă sau chiar prognosticul vital poate fi rezervat în formele avansate, însoțite de complicații. În formele secundare prognosticul este variabil, strâns legat de afecțiunea de bază.

TRATAMENT

În principiu, tratamentul denutriției este simplu; el constă în *realimentarea bolnavului*. Fac excepție cazurile de denutriție secundară, în care *tratamentul etiologic* trebuie să combată acele stări care au dus la dezechilibrul nutrițional și care pot continua să-l întrețină, în ciuda unei alimentații adecvate.

Tratamentul dietetic se află pe primul plan, dar realimentarea unui denutrit ridică adesea probleme dificile. Lipsa de experiență și graba pot avea efecte defavorabile, inclusiv producerea unei „boli de realimentare".

Multe decese atribuite denutriției apar nu atât în timpul perioadei de înfometare, cât după începerea terapiei. Printre efectele defavorabile se numără: tulburările electrolitice, insuficiența cardiacă congestivă și edemul pulmonar acut (ce apar pe fondul perturbărilor cardiace preexistente), edemul benign de realimentare, diareea.

Realimentarea trebuie să se facă progresiv, fracționat, ținând seama de particularitățile cazului, preferându-se calea bucală. Practic, se pornește de la cantitatea de alimente consumată spontan de pacient și se crește rația calorică cu 500 calorii la 3–4 zile, iar cea protidică cu 5 g la 2 zile, apoi la 4, la 8 zile, până se ating 2 500–3 500 calorii, cu 120–150 g proteine pe zi. Se vor prefera preparatele cu aport caloric crescut, dar reduse ca volum, ușor acidulate, reci și care să nu necesite o masticație îndelungată. Când semnele clinice majore dispar, se recomandă trecerea la un regim normal, cu un supliment caloric de 1 000–1 500 calorii. Mesele vor fi mici și repetate.

Alimentația prin sondă nazogastrică este rezervată denutriției grave, cu astenie și anorexie intense. Prin sonda introdusă în stomac se administrează la 3–4 ore un amestec nutritiv constând din lapte, zahăr sau dextroză, praf de lapte, gălbenuș de ou, făină de malț, în astfel de proporții încât amestecul să nu conțină mai mult de 1 cal./ml. În general, o astfel de sondă nu se menține peste 15 zile.

Alimentația parenterală este indicată în situația când bolnavul nu se poate alimenta singur, când nu are voie să mănânce sau când nu se poate alimenta suficient pe cale naturală. Ca surse de proteine se folosesc: sângele, masa eritrocitară, albumina, hidrolizatele de proteine și amestecurile de aminoacizi (Aminofusin, Aminoplasmal, Travasol ș.a.). Pe scară largă se utilizează

soluții de glucoză, în concentrații variate. Între preparatele comerciale, ce conțin emulsii de lipide, se află: Lipofundin, Intralipid, Travamulsion. Se mai adaugă minerale (îndeosebi potasiu) și vitamine. Alimentația parenterală prezintă mai multe riscuri, între care: inflamarea și trombozarea venelor folosite pentru cateterizare, abcesele locale, complicațiile metabolice.

Tratamentul medicamentos include preparate anabolizante, orexigene, antidepresive, anxiolitice și simptomatice. Dintre anabolizante sunt de menționat insulina și derivații steroizi (Durabolin, Decadurabolin, Naposim s.c.1.). Dintre orexigene amintim: Periactin 3–4 comprimate a 4 mg pe zi, Pizotifen (BC 105) 2–6 comprimate a 0,5 mg pe zi.

Alte mijloace: fitoterapia, psihoterapia, cura hidrominerală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BACHMANN W., LOTZ N., MEHNERT H. – Insulin/Sulphonylurea, Kaeger, Basel, 1986
2. BEASER R.S. – Outmarting Diabetes, Joslin Diabetes Manual Medisense, Minneapolis, 1994
3. CATELLIER C., TCHOBROUTSKY G., ASSAL J., PH., LEFEBVRE P., RENOLD A., SLAMA G., UNGER R. – Le diabete sucre, Maloine, Paris, 1984
4. *** Cecil Textbook of Medicine, 19th edition, Ed. by Wyngaarden J.B. et al, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
5. *Joslin's Diabetes Mellitus, W.B. Saunders Company, Philadelphia,* 1991
6. MINCU I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE C. – Echilibrul acidobazic, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1975
7. MINCU I. – Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Bucureşti, 1975
8. MINCU I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE C., – Hipoglicemiile, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991
9. PORTH C.M. – Pathophysiology, Concept of Alterated Health Status, J.B. Lippincott, London, 1990
10. ŞERBAN V. – *Progrese în diabetologie, Timişoara,* 1991
11. STEIN J. H. – Internal Medicine, Mosby, St. Louis, 1994
12. *** Tratat de medicină internă sub red. R. Păun, Boli de nutriţie şi metabolism, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983

INDEX ALFABETIC

B

D

E

H

I

K

O

P

Q

R

S

T

U